



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

**VALOR DE LA TOMOGRAFÍA  
COMPUTARIZADA VOLUMÉTRICA EN EL  
ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

**TESIS DOCTORAL**

**CRISTINA UTRILLA CONTRERAS**

**2016**





**FRANCISCO GARCÍA RÍO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SECCIÓN DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ Y MARÍA ISABEL TORRES SÁNCHEZ, JEFE DE SECCIÓN DE RADIODIAGNÓSTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ**

**CERTIFICAN:**

Que Doña **Cristina Utrilla Contreras** ha realizado bajo nuestra dirección el proyecto de investigación **“Valor de la tomografía computarizada volumétrica en el estudio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica”**, con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser aceptado para su presentación y defensa.

Fdo. Francisco García Río

Fdo. María Isabel Torres Sánchez



***A mi familia, la de sangre y la elegida, sois el motor de mi vida***



## **AGRADECIMIENTOS**

- A la Dra. Dña. María Isabel Torres Sánchez, directora, compañera, consejera y amiga, por sus enseñanzas científicas y humanas, sin su tesón esto no habría sido posible.
- Al Profesor Dr. D. Francisco García Río, el mejor director posible, por regalarme su tiempo y su trabajo, por sus consejos y paciencia; su capacidad de trabajo es inspiradora.
- A los otros directores que guían mi vida, a mis padres (por su colaboración desinteresada en la elaboración y corrección del manuscrito), mis hermanos (por el apoyo durante este proceso y toda la vida), a mis abuelos (por su humanidad), a mis tíos (alguno de vosotros sois coautores de este trabajo) y a los amigos que son familia y pilar sobre el que me apoyo.
- A los radiólogos del HULP, en especial a los de la sección de imagen cardiotorácica por las enseñanzas y el apoyo y a la sección de neurorradiología por su paciencia y colaboración constante.
- A los técnicos de rayos del HULP, personal de enfermería y secretaría, en especial a M.S, R.V, A.A, A.R y C.M, sois nuestras manos.
- A mis compañeros neumólogos, especialmente a la Dra. Raquel Casitas, al Dr. Raúl Galera y a la Dra. Elisabeth Martínez, sin ellos no hay clínica y sin clínica la investigación no tiene aplicación.
- Al servicio de Radiofísica y Radioprotección del HULP, en especial a D. Luis Alejo, por la disponibilidad y por su inestimable colaboración en la evaluación de las implicaciones de la dosis de radiación.
- Al Instituto de Salud Carlos III, por la financiación parcial de este proyecto de investigación a través de una ayuda para la investigación en salud del Fondo de Investigación Sanitaria.
- Por último, a los participantes, pacientes y voluntarios sanos, sin cuya colaboración, confianza y disponibilidad desinteresada no se podría haber realizado este trabajo.





## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>A. EPOC: RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA.....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>B. HETEROGENEIDAD CLÍNICA .....</b>   | <b>6</b>  |
| 1. Fenotipo agudizador .....   | 8         |
| 2. Fenotipo mixto EPOC-asma .....  | 8         |
| 3. Fenotipo bronquitis crónica .....   | 9         |
| 4. Fenotipo enfisema .....   | 9         |
| <b>C. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON MEDIDA DE VALORES DE ATENUACIÓN (O DENSIDAD) EN LA EPOC .....</b> | <b>11</b> |
| 1. Desarrollo tecnológico .....  | 13        |
| 2. Evaluación cuantitativa del enfisema .....  | 14        |
| 3. Afectación del calibre de las vías aéreas .....   | 23        |
| <b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>  | <b>35</b> |
| <b>HIPÓTESIS.....</b>  | <b>37</b> |
| Hipótesis conceptual .....   | 37        |
| Hipótesis operativa .....  | 37        |
| Hipótesis estadísticas .....   | 37        |
| <b>OBJETIVOS.....</b>  | <b>38</b> |
| Objetivo principal.....  | 38        |
| Objetivos secundarios .....  | 38        |
| <b>III. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>A. SUJETOS DEL ESTUDIO .....</b>  | <b>41</b> |
| 1. Grupo EPOC .....  | 41        |
| 2. Grupo control .....   | 42        |
| <b>B. DISEÑO .....</b>   | <b>43</b> |
| 1. Estimación del tamaño de muestra. ....  | 43        |
| 2. Protocolo.....  | 44        |
| 3. Aspectos éticos.....  | 44        |
| <b>C. PROCEDIMIENTOS Y DETERMINACIONES.....</b>  | <b>45</b> |
| 1. Características antropométricas .....   | 45        |
| 2. Historia de tabaquismo .....  | 45        |
| 3. Recogida de datos clínicos .....  | 46        |
| 4. Espirometría lenta y forzada.....   | 48        |
| 5. Pletismografía corporal .....   | 49        |
| 6. Determinación de la capacidad de difusión .....   | 50        |
| 7. Medida de la fuerza muscular .....  | 50        |

|  |            |
|--|------------|
| 8. Gasometría arterial basal .....   | 51         |
| 9. Prueba de la caminata de seis minutos .....   | 51         |
| 10. Prueba de ejercicio cardiorrespiratorio progresivo .....   | 52         |
| 11. Tomografía computarizada torácica.....   | 59         |
| <b>D. VARIABLES ANALIZADAS .....</b>   | <b>73</b>  |
| <b>E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>IV. RESULTADOS .....</b>  | <b>79</b>  |
| <b>A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO...</b>  | <b>81</b>  |
| <b>B. ATENUACIÓN PULMONAR EN LOS PACIENTES CON EPOC Y LOS<br/>SUJETOS CONTROL .....</b>                                  | <b>91</b>  |
| 1. Comparación entre ambos grupos.....   | 91         |
| 2. Identificación de los parámetros discriminantes de EPOC frente a los<br>sujetos control .....                         | 97         |
| <b>C. ATENUACIÓN PULMONAR Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA<br/>EPOC.....</b>   | <b>103</b> |
| 1. Relación con las características antropométricas .....  | 103        |
| 2. Diferencias en la atenuación pulmonar en función de la gravedad de la<br>limitación al flujo aéreo de la EPOC .....   | 107        |
| 3. Diferencias en la atenuación pulmonar en función del grupo de riesgo<br>GOLD .....                                    | 112        |
| 4. Diferencias en la atenuación pulmonar en función de los fenotipos clínicos<br>.....                                   | 117        |
| 5. Relación entre la atenuación pulmonar y diversas variables clínicas.....  | 124        |
| 6. Relación entre la atenuación pulmonar y la calidad de vida relacionada con<br>la salud de los pacientes con EPOC..... | 130        |
| 7. Comparación de la atenuación pulmonar en función de la actividad física<br>cotidiana de los pacientes con EPOC.....   | 133        |
| <b>D. RELACIÓN ENTRE LA ATENUACIÓN PULMONAR Y LA FUNCIÓN<br/>RESPIRATORIA DE LOS PACIENTES CON EPOC .....</b>            | <b>136</b> |
| <b>E. RELACIÓN ENTRE LA ATENUACIÓN PULMONAR Y LA TOLERANCIA<br/>AL EJERCICIO EN LOS PACIENTES CON EPOC.....</b>          | <b>157</b> |
| <b>V. DISCUSIÓN .....</b>  | <b>183</b> |
| <b>A. DISCUSIÓN DEL MÉTODO.....</b>  | <b>185</b> |
| 1. Análisis automático frente a análisis cualitativo.....  | 185        |
| 2. Evaluación de la atenuación del parénquima pulmonar o de la pared de las<br>vías aéreas .....                         | 187        |
| 3. Definición y elección de las variables y sus umbrales .....   | 188        |
| 4. Implicaciones de la técnica y radiación .....   | 191        |

|   |            |
|---|------------|
| 5. Otras pruebas de imagen.....   | 195        |
| <b>B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....</b>                                  | <b>199</b> |
| 1. Diferenciación entre sujetos EPOC y controles.....                       | 199        |
| 2. Diferencias de género y por edad en los sujetos EPOC.....                | 202        |
| 3. Parámetros relacionados con la gravedad de la EPOC.....                  | 205        |
| Limitación al flujo aéreo .....   | 205        |
| Grupos de riesgo GOLD.....  | 206        |
| Evaluación multidimensional (índice BODE) .....                             | 208        |
| 4. Capacidad para discriminar el fenotipo enfisematoso no exacerbador ..... | 209        |
| 5. Relación con la función pulmonar .....                                   | 211        |
| Hiperinsuflación pulmonar .....   | 211        |
| Capacidad de difusión pulmonar .....  | 213        |
| 6. Relación con la tolerancia al ejercicio .....                            | 217        |
| Prueba de la caminata de seis minutos .....                                 | 217        |
| Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo .....                    | 219        |
| <b>VI. CONCLUSIONES .....</b>   | <b>225</b> |
| <b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>  | <b>231</b> |
| <b>VIII. ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS .....</b>                              | <b>247</b> |
| <b>IX. APÉNDICES .....</b>  | <b>257</b> |



## **I. INTRODUCCIÓN**



La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo del tabaco<sup>1</sup>. La limitación al flujo aéreo es normalmente progresiva y es debido a una respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas o gases nocivos, sobre todo, al humo del tabaco.

La enfermedad se manifiesta principalmente por disnea, tos y expectoración, así como por una disminución de la tolerancia al ejercicio y un deterioro progresivo de la calidad de vida relacionada con la salud<sup>2-5</sup>. Estas alteraciones, que se intensifican durante las exacerbaciones, originan un grado importante de limitación funcional y discapacidad. Por lo que una valoración más precisa de la enfermedad requiere la utilización de índices multidimensionales, en los que se consideren las distintas facetas en las que puede afectar a los pacientes<sup>6-8</sup>.

Además de su impacto clínico, la EPOC tiene una elevada tasa de infradiagnóstico y una importante morbilidad, por lo que se constituye como un problema sanitario de primera magnitud.

### **A. EPOC: RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA**

De las enfermedades respiratorias crónicas, la EPOC es la que alcanza una mayor prevalencia e impacto socioeconómico, constituyendo un problema socio-sanitario de primera magnitud<sup>9</sup>.

En España, afecta al 10,2 % de la población comprendida entre los 40 y 80 años, con una distribución no homogénea<sup>10</sup>. Su prevalencia alcanza el 15,1% en hombres y se sitúa en el 5,6% en mujeres. Además, resulta más frecuente en edades avanzadas, afectando al 22,8% de los sujetos de 70 a 80 años, mientras que sólo afecta al 3,8% de

los comprendidos entre 40 y 49 años. Estas cifras ponen de manifiesto el impacto social de la EPOC, que todavía se magnifica más si se tiene en cuenta que el 4,4% de la población de 40 a 80 años tiene una enfermedad en grado de moderado a muy grave.

Además de la edad, el tabaquismo constituye otro factor de riesgo para el desarrollo de una EPOC. Los fumadores o exfumadores de más de 30 paquetes x año tienen 2,9-10,8 veces más riesgo de presentar una EPOC que los sujetos no fumadores<sup>10</sup>. Esta patogenia, tan estrechamente ligada al consumo de tabaco, podría explicar las diferencias de género de la enfermedad, como consecuencia de la menor tasa de mujeres fumadoras.

Actualmente, la EPOC supone la tercera causa de muerte en el mundo y la novena combinando los años de vida perdidos con los vividos con incapacidad<sup>9,11</sup>. El previsible aumento de su morbilidad en los próximos treinta años será debido principalmente a la escasa disminución del hábito tabáquico, así como a un importante incremento del consumo de cigarrillos entre las mujeres<sup>12</sup>.

Entre las causas de mortalidad en la EPOC, la debida a enfermedad cardiovascular se encuentra entre las más frecuentes. En el "*Lung Health Study*", casi dos tercios de las muertes producidas durante el periodo de seguimiento de una cohorte de pacientes con EPOC leve-moderada fueron debidas a cáncer de pulmón o complicaciones cardiovasculares<sup>13</sup>. En este mismo estudio, el 50 % de los ingresos y el 25 % de los fallecimientos se debieron a patología cardíaca<sup>14</sup>. Otros estudios sobre mortalidad específica de la EPOC han confirmado estos hallazgos<sup>15-19</sup>, considerando que las causas principales de muerte en la enfermedad leve-moderada son el cáncer de pulmón y las enfermedades cardiovasculares, mientras que en las formas más graves también resulta importante la insuficiencia respiratoria.

Más allá de la mera asociación entre comorbilidades, se ha propuesto que la EPOC



podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arritmias, aunque sus mecanismos patogénicos no han sido suficientemente definidos<sup>20</sup>. Se postulan relaciones entre la inflamación sistémica de baja intensidad y el desarrollo de aterosclerosis<sup>21,22</sup> y entre los niveles sanguíneos alterados de moléculas que amplifican este proceso inflamatorio y el deterioro de la función pulmonar<sup>23</sup>.

Recientemente, también se ha referido que la hiperinsuflación pulmonar podría contribuir al pronóstico en la EPOC<sup>24</sup>. La hiperinsuflación es la consecuencia más destacada del atrapamiento aéreo que se origina en estos enfermos por la pérdida de retracción elástica del parénquima pulmonar y por la progresiva limitación al flujo aéreo. Resulta muy frecuente, tanto en reposo como durante el ejercicio<sup>25</sup>, y es uno de los principales determinantes de la disnea y la tolerancia al ejercicio de los enfermos con EPOC<sup>26</sup>. Aunque las consecuencias cardiovasculares de la hiperinsuflación no se han precisado con claridad, su desarrollo podría suponer algún riesgo adicional. En esta situación, los pulmones se ven obligados a trabajar a unos volúmenes pulmonares más elevados, por lo que se incrementa el trabajo respiratorio y se ocasionan más demandas energéticas<sup>27</sup>. El incremento de la presión intratorácica también puede inducir alguna modificación de la precarga, por disminución del retorno venoso, y modificar la presión transmural de ambos ventrículos, originando cierto grado de disfunción ventricular, tanto sistólica como diastólica<sup>28</sup>. A su vez, la mayor tensión originada sobre las paredes cardíacas y, en algunas circunstancias, la dilatación de las cavidades cardíacas, puede aumentar la probabilidad de focos arritmogénicos, independientemente del tono simpático o de la medicación<sup>29</sup>.

## **B. HETEROGENEIDAD CLÍNICA**

La limitación al flujo aéreo se produce por una combinación de obstrucción intraluminal, por inflamación, hipersecreción y remodelado de la vía aérea, con cambios enfisematosos en el parénquima pulmonar, en una distribución y gravedad variables en cada paciente. La contribución relativa de una u otra alteración resulta difícil de acotar en la práctica clínica habitual, pese a que puede tener implicaciones terapéuticas y pronósticas.

La necesidad de diferenciar subgrupos de pacientes en función de estas características y de variantes clínicas y fisiopatológicas se ha visto reforzada por datos todavía muy incipientes sobre la genética de la EPOC, de los que se sospecha que diferentes polimorfismos genéticos confieran susceptibilidad a padecer una u otra de estas variantes clínicas de la enfermedad. La clasificación fenotípica según el proceso fisiopatológico predominante o las características clínicas desarrolladas, permite estratificar de una forma más adecuada a los pacientes, dado que el enfoque terapéutico resulta diferente<sup>30</sup>. Pese a que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) sigue resultando crítico tanto para el diagnóstico como para la clasificación de gravedad de la EPOC, resulta necesario considerar otros parámetros para caracterizar mejor la variabilidad clínica de estos pacientes<sup>30</sup>.

En el caso de la EPOC, se ha definido como fenotipo clínico la presencia de "aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)"<sup>30</sup>. El fenotipo pretende ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico, constituyendo de esta manera un enfoque

personalizado de cada paciente, en cuanto a la indicación de un tratamiento farmacológico y rehabilitador.

En su revisión de 2014, la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) propone cuatro fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado para cada uno de ellos<sup>1</sup>: fenotipo no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica; fenotipo mixto EPOC-asma; fenotipo agudizador con enfisema y fenotipo agudizador con bronquitis crónica (Tabla 1). En este documento de consenso, no han sido incluidos otros posibles fenotipos, como el paciente con bronquiectasias, con pérdida acelerada de la función pulmonar o con predominio de afectación sistémica por carecer de trascendencia a la hora de dirigir un tratamiento diferenciado, al menos actualmente. Otras situaciones específicas, como el déficit de alfa-1-antitripsina, tampoco se han incluido por su baja prevalencia.

**Tabla 1.** Fenotipos clínicos de la EPOC propuestos por la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)<sup>1</sup>

|   |   |   |                                 |
|---|---|---|---------------------------------|
| <b>Fenotipo agudizador</b><br>(≥ 2 agudizaciones/año)       | <b>Fenotipo agudizador con enfisema</b> | <b>Fenotipo agudizador con bronquitis crónica</b> | <b>Fenotipo mixto EPOC-asma</b> |
|   | <b>Fenotipo no agudizador</b>           |   |                                 |
| <b>Fenotipo no agudizador</b><br>( $< 2$ agudizaciones/año) | <b>Fenotipo enfisema</b>                | <b>Fenotipo bronquitis crónica</b>                |                                 |

## **1. Fenotipo agudizador**

Se define como fenotipo exacerbador o agudizador a todo paciente con EPOC que presente dos o más agudizaciones moderadas o graves al año<sup>31</sup>. Estas exacerbaciones, deben estar separadas al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo<sup>32</sup>.

La identificación del fenotipo agudizador se basa en la historia clínica, ya que se ha demostrado que existe una correlación entre la historia referida por el paciente y la presencia de agudizaciones.

Las agudizaciones frecuentes pueden presentarse en cualquiera de los otros tres fenotipos restantes: enfisema, bronquitis crónica o mixto EPOC-asma. Esto tiene trascendencia porque modularán el tipo y/o la intensidad del tratamiento de todos ellos.

## **2. Fenotipo mixto EPOC-asma**

Se define por la presencia de una limitación al flujo aéreo no completamente reversible acompañada de síntomas o signos sugestivos de asma<sup>33</sup>. En el grupo de pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo se encuentran individuos asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo<sup>34</sup> y fumadores sin antecedentes conocidos de asma cuyo patrón inflamatorio bronquial tiene un predominio de eosinófilos y se manifiesta clínicamente por un aumento de la reversibilidad al flujo aéreo.

### **3. Fenotipo bronquitis crónica**

Clásicamente, se define como bronquitis crónica la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos<sup>35</sup>.

El fenotipo bronquitis crónica corresponde al paciente en el que predomina este síndrome. La hipersecreción bronquial en la EPOC se ha relacionado con un aumento de los fenómenos inflamatorios en la vía aérea y también con un mayor riesgo de infección respiratoria<sup>36</sup>, lo que podría explicar que los pacientes con bronquitis crónica tengan una mayor frecuencia de agudizaciones que los pacientes sin expectoración crónica<sup>37</sup>. En un número significativo de pacientes con bronquitis crónica y agudizaciones repetidas se pueden detectar bronquiectasias mediante una tomografía computarizada (TC), de alta resolución o multicorte<sup>38</sup>.

### **4. Fenotipo enfisema**

El enfisema se define desde un punto de vista histológico por la ampliación anormal y permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, que se acompaña de destrucción de sus paredes, sin evidencia de fibrosis obvia<sup>39</sup>. El concepto de enfisema es anatómico, mientras que el diagnóstico del fenotipo enfisema constituye una aproximación clínica, radiológica y funcional que expresa la probabilidad de que los síntomas y signos del paciente puedan adscribirse a un estado morfológico de enfisema. Incluye a pacientes con disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes, que muestran evidencia radiológica de hiperinsuflación y una disminución de la capacidad de difusión pulmonar<sup>40</sup>. Además, estos enfermos presentan una tendencia al hábito corporal leptosómico y a un índice de masa corporal (IMC) reducido.



### **C. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON MEDIDA DE VALORES DE ATENUACIÓN (O DENSIDAD) EN LA EPOC**

La toma de conciencia de la heterogeneidad de la EPOC ha generado un mayor uso de la tomografía computarizada para caracterizar la enfermedad e identificar subgrupos específicos que pueden ser susceptibles a distintos enfoques terapéuticos.

Si bien la evaluación visual es importante para determinar la presencia y las características del enfisema, existe un creciente interés en el uso de técnicas de imagen cuantitativas para proporcionar estimaciones más precisas acerca de la gravedad y la distribución del enfisema, el atrapamiento aéreo y el engrosamiento de la pared de las vías respiratorias. Estudios mediante tomografía computarizada (TC) con medidas de atenuación en cohortes muy amplias de fumadores han permitido un mejor conocimiento de algunos parámetros cuantitativos<sup>41</sup>.

La tomografía computarizada es una de las técnicas que mayor evolución tecnológica ha experimentado en los últimos tiempos. Las innovaciones que han surgido han contribuido a mejorar la calidad de la imagen y a optimizar la realización de los exámenes, buscando un equilibrio entre calidad y dosis de radiación que recibe el paciente. En el caso de la EPOC, la TC multidetector (TCMD) supone una técnica diagnóstica mínimamente invasiva con una gran resolución espacial, tanto del parénquima pulmonar como de la vía aérea.

Esto la hace especialmente idónea para la valoración de los pacientes con EPOC, puesto que la limitación al flujo aéreo viene determinada por una combinación de afectación de las vías aéreas de calibre medio y pequeño<sup>42</sup> con destrucción enfisematosa del parénquima pulmonar<sup>43</sup>. Además, la contribución relativa de estos dos grupos de alteraciones no siempre es fácil de determinar mediante los estudios convencionales de función pulmonar<sup>44</sup> y puede tener notables implicaciones terapéuticas<sup>40</sup>.

Desde los años 80 han surgido múltiples publicaciones que avalan la utilidad de la TC, inicialmente con estudios de alta resolución y hoy en día mediante estudios volumétricos con datos cuantitativos llevados a cabo en equipos multidetector. Takahashi y colaboradores defienden la importancia de la TC en el análisis del enfisema pulmonar, no sólo desde el punto de vista morfológico sino también en la determinación de la gravedad, así como para definir si la afectación primaria es parenquimatosa o de la vía aérea<sup>45</sup>. Gevenois, a mediados de los años noventa del siglo pasado, destacaba el papel de la TC en el diagnóstico y cuantificación del enfisema pero revelaba limitaciones, sobre todo debido a la escasez de estudios con una valoración objetiva mediante estudios volumétricos<sup>46</sup>.

Los cambios morfológicos que se producen en el pulmón, tales como el enfisema, el engrosamiento de paredes bronquiales, la hiperinsuflación, el atrapamiento aéreo o la disminución del calibre de las estructuras vasculares se puede detectar y caracterizar mediante TCMD. Así la TCMD se utiliza como herramienta para diferenciar de una manera visual aquellos paciente con EPOC en los que predomina el enfisema de los que predomina la afectación de la vía aérea<sup>47,48</sup>.

A pesar de esto, el uso clínico fundamental de la información que se obtiene hoy en día en los estudios de TCMD en los pacientes con EPOC viene de la inspección visual cuantitativa, por lo que la mayoría de los estudios de investigación en este campo van encaminados a buscar parámetros cuantitativos y reproducibles que permitan definir la gravedad de la enfermedad y su diagnóstico precoz.

La clasificación mediante TCMD de los pacientes con EPOC, según exista predominio de enfisema, de afectación de la vía aérea o mixto, se basa en los hallazgos morfológicos y en los cambios patológicos relacionados con la limitación al flujo aéreo. Desde la generalización de los equipos multicorte, la investigación va dirigida a la



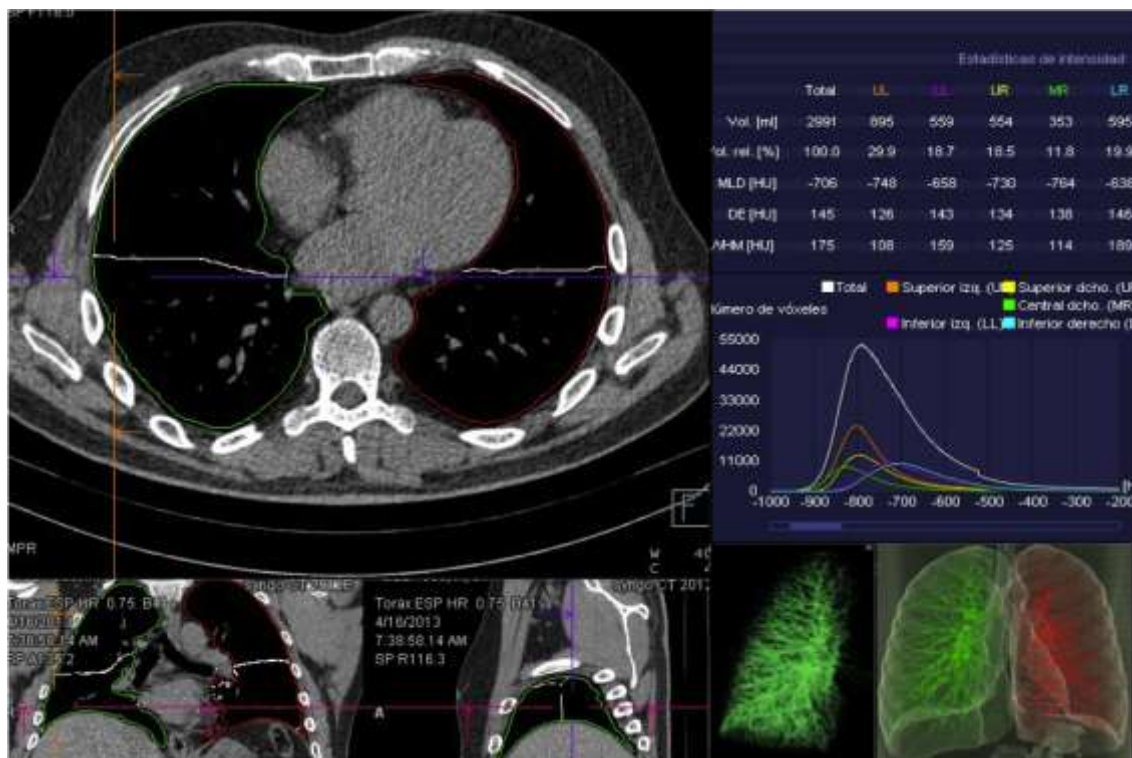
evaluación cuantitativa de estos parámetros, que permitan definir tanto la afectación estructural como la gravedad de la enfermedad.

## **1. Desarrollo tecnológico**

El protocolo de estudio habitual mediante TCMD con análisis cuantitativo de los pacientes con EPOC, consiste en la obtención de datos volumétricos de todo el tórax (desde los vértices hasta el diafragma) tanto en inspiración como en espiración. Los tres pasos principales son la adquisición de las imágenes, el procesamiento de las mismas y la evaluación de los datos cuantitativos<sup>49</sup>.

Las ventajas de la reconstrucción en tres dimensiones (3D) de la TC pulmonar fueron expuestas hace más de una década por Rubin y colaboradores<sup>50</sup>. Desde entonces, ha habido enormes progresos en la calidad de la imagen, debido principalmente a la llegada de los equipos de TCMD. Los constantes avances técnicos han logrado una mejora en la resolución espacial que ha permitido la aplicación de herramientas de alta precisión en el análisis de los datos obtenidos así como en la representación de las imágenes en 3D<sup>51</sup>.

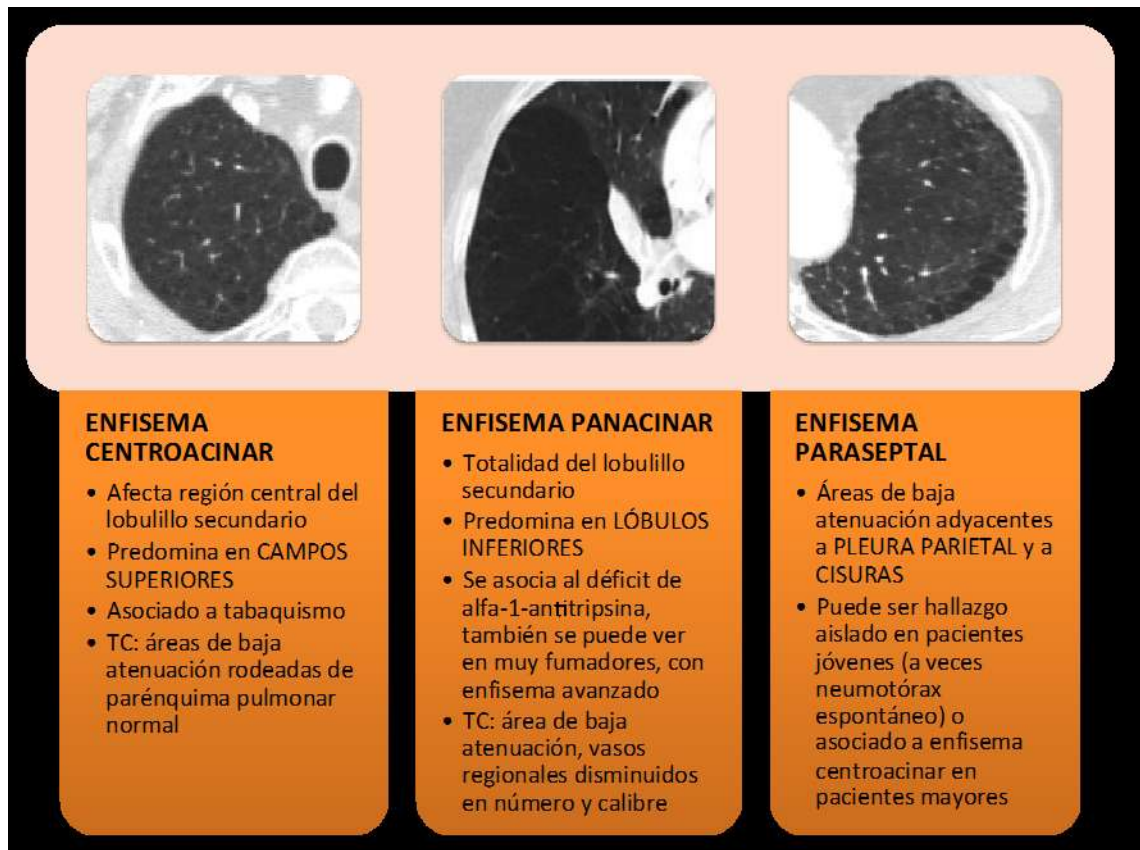
Las medidas obtenidas mediante TCMD de tórax son analizadas en consolas de trabajo accesorias con el fin de facilitar la evaluación cuantitativa (**Figura 1**). Proporcionan una segmentación del pulmón, individualmente, por tercios, por lóbulos y/o por áreas centrales y periféricas, de una manera automatizada así como de las vías respiratorias. Además, aporta cálculos y mediciones en forma de tablas y gráficos.



**Figura 1.** Ejemplo de los datos proporcionados por la tomografía computarizada con análisis de densidades en un paciente con EPOC.

## 2. Evaluación cuantitativa del enfisema

La definición de enfisema es histológica<sup>39</sup> y, por tanto, su evaluación directa requiere el análisis de tejido pulmonar a partir de especímenes de resección o post-mortem, lo que limita su aplicación clínica. Aunque se trata de un diagnóstico patológico, la posibilidad de estimar el alcance y la gravedad del enfisema de una manera no invasiva es fundamental, sobre todo por razones terapéuticas. La apariencia del enfisema en la TC consiste en áreas focales o regiones de baja atenuación, normalmente sin paredes definidas<sup>39</sup>, detectables a simple vista en estudios convencionales. De este modo, el enfisema se clasifica como centroacinar o centrolobular (predominio de afectación del acino proximal), paraseptal (lesión predominante del acino distal) y panacinar o panlobular (cuando todo el acino está dañado) (**Figura 2**).



**Figura 2.** Características morfológicas y radiológicas de los tipos de enfisema

La relación entre el enfisema y la limitación al flujo aéreo se explica por la pérdida de retracción elástica del parénquima. Mientras que la vía aérea normal mantiene su calibre debido a la capacidad elástica del parénquima pulmonar, en pacientes con EPOC, la destrucción del parénquima lleva a la pérdida de las adherencias de los alveolos a la pequeña vía aérea y esto resulta en un descenso de la elasticidad que condiciona un colapso durante la espiración<sup>52</sup>. Además la hiperinsuflación del pulmón enfisematoso origina una compresión externa y una obstrucción de la vía aérea pequeña.

La detección precisa de la destrucción pulmonar, cuándo aparece por primera vez y el análisis de su progresión son fundamentales para comprender la historia natural del enfisema.

Bankier et al<sup>53</sup> demostraron una sobreestimación del enfisema en la valoración visual, abogando por la utilización de métodos objetivos de cuantificación. Previamente, otros autores habían descrito que, cuando se evalúa por observadores expertos, se alcanzan buenas correlaciones entre la valoración visual y la anatomía patológica pero que lo ideal es valorarlo desde un punto de vista objetivo y, por tanto, cuantitativo.

En el primer estudio que utilizó la TC para medir el grado de enfisema, Hayhurst y su grupo<sup>54</sup> encontraron que los pacientes con enfisema centrolobulillar confirmado mediante análisis histológicos tenían más vóxeles en el rango entre -450- y -500 EMI (equivalente a -900 hasta -1.000 unidades Hounsfield [UH o unidades de TC]). Müller y colaboradores<sup>55</sup> ampliaron la investigación analizando el porcentaje de pulmón que absorbe rayos X por debajo de un valor específico (por convenio, -910 UH) y vieron que existía una buena relación entre las mismas y la presencia de "agujeros" (zonas de destrucción pulmonar) mayores de 5 mm de diámetro en las muestras patológicas.

Posteriormente, Gould y colaboradores<sup>56</sup> en 1988 y Coxson y colaboradores<sup>57</sup> años después, ya en los albores del siglo XXI, publicaron trabajos que relacionaron los valores de atenuación pulmonar en pacientes que iban a ser sometidos a cirugía torácica (para resección tumoral o reducción del volumen pulmonar) con los hallazgos histológicos, con el fin de determinar valores de corte que permitieran estimar de una manera no invasiva y objetiva la presencia de enfisema, estratificándolo en percentiles.

La extensión del enfisema valorada mediante TCMD se puede determinar utilizando diversos parámetros como las áreas de pulmón de baja atenuación relativa (la proporción de parénquima pulmonar con valores de atenuación por debajo de un rango determinado)<sup>55,58</sup> o el percentil de distribución de la atenuación (por ejemplo, el percentil 15)<sup>59,60</sup>. Estas técnicas son la base del análisis cuantitativo del parénquima y aunque ha

habido modificaciones en cuanto a las unidades Hounsfield, en el valor de corte o en el percentil utilizado, el enfoque sigue siendo básicamente el mismo.

Para definir el componente de enfisema mediante estudios de TCMD en inspiración máxima, se utiliza de manera general un método basado en la atenuación pulmonar. Mediante la suma de todos los vóxeles de la imagen (un vóxel es la unidad más pequeña de volumen medible en un conjunto de datos de imagen), se calcula el porcentaje de pulmón en un rango de atenuación inferior a un umbral por debajo del cual se considera que existe enfisema. Diversos estudios han determinado que un valor inferior a las -950 UH, normalizado con el volumen total de pulmón<sup>53,61</sup>, es el que mejor se correlaciona con los hallazgos histológicos.

En función del grosor de corte de la TCMD, del filtro de reconstrucción o de la administración de contraste se han validado puntos de corte que oscilan entre las -970 y las -910 UH, por lo que se postula que una buena manera de mostrar los datos de atenuación pulmonar es mediante rangos<sup>59</sup>.

Un enfoque alternativo para la cuantificación del enfisema, basado en histogramas de frecuencias de atenuación, evalúa la atenuación pulmonar en un determinado percentil a lo largo del histograma (por ejemplo, percentil 1 o percentil 15<sup>62</sup>). Existen evidencias de que el enfoque por percentiles es más robusto para la evaluación longitudinal de enfisema y menos sensible a los cambios en los volúmenes pulmonares<sup>63</sup>. A lo largo de estos años, se han propuesto y utilizado diversos percentiles<sup>60,64</sup>. Por ejemplo, el percentil 5 ha sido validado mediante correlación con las mediciones microscópicas que reflejan el diámetro de los espacios aéreos distales<sup>56</sup>. Madani y colaboradores investigaron las relaciones entre los percentiles que van desde el 1 al 18 con mediciones histológicas<sup>59</sup> y demostraron que estos percentiles se correlacionaban significativamente tanto con las mediciones macroscópicas como microscópicas. En dicho

estudio, la correlación más intensa se obtuvo para el percentil 1, que corresponde a -965 UH, un valor poco real, que se encuentra entre los dos umbrales más exactos: -960 UH (determinado con la densidad media) y -970 UH (determinado con mediciones macroscópicas). Por ello, los autores postulan que con valores incluso inferiores la correlación sería más exacta. Sin embargo, la mayoría de los estudios han utilizado el umbral correspondiente al percentil 15<sup>62,65</sup>.

Los métodos semiautomáticos permiten obtener todos los datos referentes a la atenuación pulmonar, segmentarlos y exponerlos de una manera cuantitativa mediante tablas y gráficos (**Figura 3**)<sup>57</sup>.

|    |               |            |                |              |
|----|---------------|------------|----------------|--------------|
| A. | Subrango [HU] | Total (%)  | Izquierda (%)  | Derecha (%)  |
|    | -1000...-951  | 41.0       | 43.2           | 38.9         |
|    | -950...-901   | 20.7       | 19.9           | 21.8         |
|    | -900...-851   | 12.4       | 11.7           | 13.0         |
|    | -850...-801   | 6.9        | 6.4            | 7.3          |
| B. | Subrango [HU] | Total (%)  | Izquierda (%)  | Derecha (%)  |
|    | -1000...-951  | 38.9       | 40.1           | 37.7         |
|    | -950...-901   | 17.7       | 18.3           | 17.2         |
|    | -900...-851   | 11.4       | 10.9           | 11.9         |
|    | -850...-801   | 7.3        | 7.1            | 7.6          |
| C. | Percentil [%] | Total [HU] | Izquierda [HU] | Derecha [HU] |
|    | 0             | -1024      | -1024          | -1024        |
|    | 15            | -930       | -932           | -927         |
|    | 30            | -902       | -907           | -897         |
|    | 45            | -878       | -884           | -871         |
|    | 60            | -851       | -859           | -842         |
|    | 75            | -809       | -820           | -794         |
|    | 90            | -673       | -707           | -632         |
| D. | Percentil [%] | Total [HU] | Izquierda [HU] | Derecha [HU] |
|    | 0             | -1024      | -1024          | -1024        |
|    | 15            | -892       | -895           | -889         |
|    | 30            | -853       | -857           | -849         |
|    | 45            | -816       | -819           | -813         |
|    | 60            | -773       | -775           | -770         |
|    | 75            | -700       | -706           | -693         |
|    | 90            | -514       | -542           | -479         |

**Figura 3.** Tabla de análisis de densidad por subrangos (A. en inspiración y B. en espiración) y por percentiles (C. en inspiración y D. en espiración)

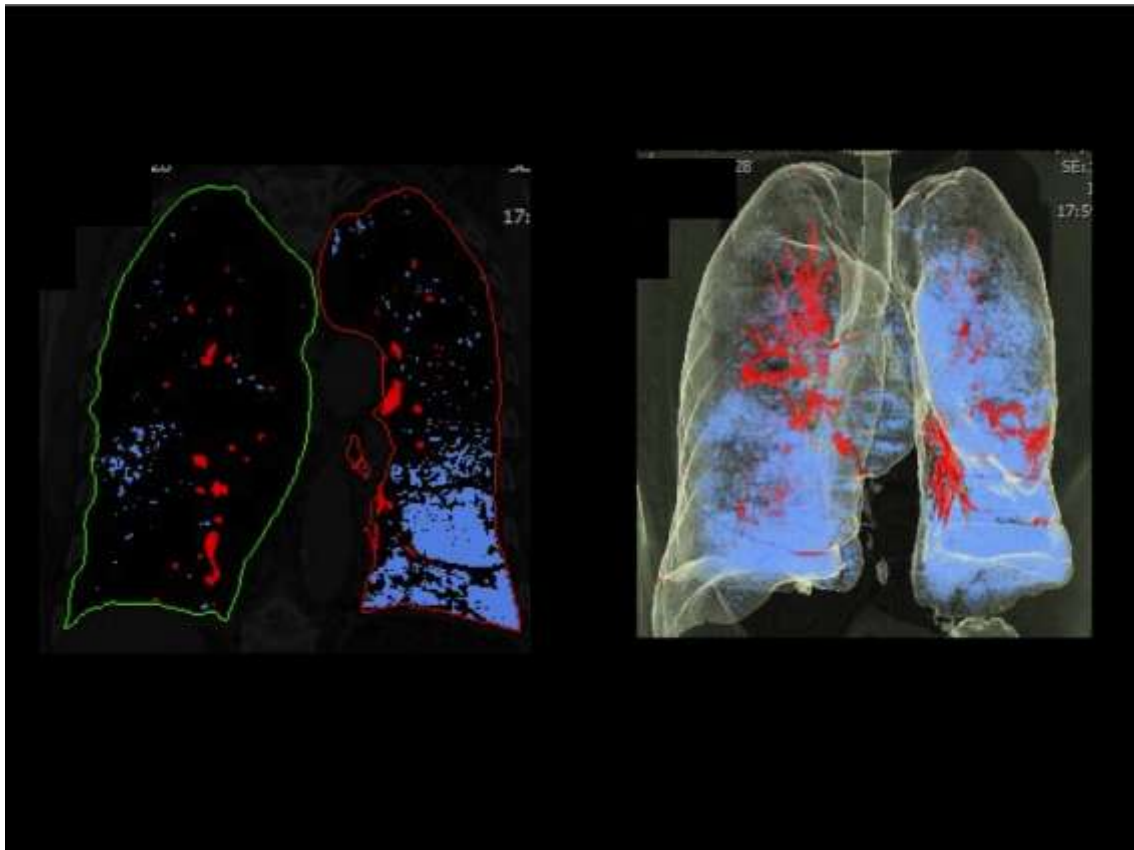
Los desarrollos más recientes en la tecnología de la TCMD han permitido la adquisición de conjuntos de datos de imagen volumétricos que se pueden usar para cuantificar el grado de enfisema<sup>66</sup>. Numerosos estudios han demostrado una correlación significativa entre el índice de enfisema medido mediante TCMD y los resultados de las pruebas de función pulmonar<sup>67</sup>.

Se ha demostrado que la TCMD proporciona una mejor representación de la enfermedad en los estadios iniciales, que el grado de obstrucción al flujo aéreo o los cambios en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)<sup>61</sup>. Por otra parte, se sabe que la correlación entre el grado de enfisema medido por TCMD y la limitación del flujo aéreo global se ve dificultada por la presencia de una afectación coexistente de la pequeña vía aérea. Por el contrario, algunos pacientes con enfisema grave apenas muestran evidencias clínicas de la enfermedad. La limitación al flujo aéreo en la EPOC es, por tanto, un fenómeno complejo que está relacionado sólo en parte con la destrucción pulmonar enfisematosa<sup>68</sup>.

La distribución del enfisema varía en función del tipo enfisema y es otro factor importante que afecta a la limitación del flujo aéreo. Aunque ciertos parámetros de atenuación pulmonar, tales como el valor de corte o el percentil, se pueden utilizar como indicadores aproximados de la extensión del enfisema no proporcionan información sobre la distribución del mismo. Así, por ejemplo, se ha demostrado que el enfisema en los lóbulos inferiores tiene un mayor impacto sobre la función pulmonar que el enfisema de predominio en lóbulos superiores, incluso aunque la parte más afectada sea la superior<sup>69</sup>. Ello es debido a la distribución gravitacional de la ventilación y la perfusión pulmonar, que determina que los lóbulos inferiores tienen una mayor contribución al intercambio gaseoso.

El grado de enfisema en la región central también se correlaciona mejor que

cuando predomina en la región periférica con resultados de las pruebas de función pulmonar, incluyendo el FEV<sub>1</sub> y la DLCO<sup>70</sup>. A su vez, Mishima y colaboradores<sup>71</sup> encontraron correlación entre las zonas de agrupamiento de voxels de baja atenuación y la progresión del enfisema. Nakano et al<sup>70</sup> dividieron el pulmón en regiones apical y basal, así como en zona central y zona externa, y reportaron una correlación entre la medida de enfisema en la región superior externa y el volumen pulmonar con el resultado de las pruebas de función pulmonar. Por tanto, la distribución del enfisema debería ser tomada en cuenta a la hora de evaluarlo de manera cuantitativa (**Figura 4**).



**Figura 4.** TC torácica de una mujer de 73 años diagnosticada de EPOC grave en la que se muestran las áreas de atenuación pulmonar con valores inferiores a -950 UH pintadas en azul (corresponden a un 12% del área pulmonar total)



La utilización de diferentes equipos de TCMD, con distintos grosores de corte, la aplicación de puntos de corte diferentes y la agrupación por rangos hace que los resultados de todos estos estudios sean difícilmente comparables. En un grupo de estudios diseñados con el fin de evaluar las diferencias entre los programas de análisis de atenuación pulmonar, Leader y colaboradores<sup>72</sup> y el grupo de Coxson<sup>57</sup> compararon sus diferentes técnicas de segmentación y de análisis pulmonar. Aunque existían diferencias fundamentales en los algoritmos de segmentación pulmonar entre los centros, los resultados fueron muy similares y las diferencias en los datos resultaron menores que las publicadas cuando se utilizaban equipos de TC secuenciales y otros algoritmos de reconstrucción.

Por tanto, aunque el análisis cuantitativo del parénquima pulmonar proporciona una evaluación coherente y reproducible de la estructura de pulmón y el análisis de la atenuación genera información validada acerca de la extensión de la enfermedad, es necesario evaluar de una manera detallada el diseño de los estudios para determinar si los valores obtenidos mediante TCMD puedan ser comparados entre instituciones e incluso entre estudios.

La tendencia más reciente a la hora de evaluar mediante TCMD a los pacientes con EPOC es obtener datos tanto en inspiración como en espiración. En un trabajo del grupo de Zaporozhan<sup>73</sup>, se demostró que los volúmenes de enfisema medidos con TCMD en espiración reflejan mejor las alteraciones funcionales de pacientes con enfermedad grave que los obtenidos con exploraciones realizadas en inspiración. El análisis volumétrico por grupos ("*clusters*") proporciona un conocimiento más profundo de la hiperinsuflación local y obstrucción espiratoria de grandes grupos de pacientes enfisematosos. Más recientemente, se ha propuesto el sistema "*bullae index*" (BI) para el análisis cuantitativo por áreas de baja atenuación en la TCMD, dado que a la luz de los resultados de

trabajos similares se ha visto que puede ayudar a dilucidar la fisiopatología y la naturaleza progresiva del enfisema. Se trataría por tanto de un indicador de enfisema: a mayor BI, más avanzado está el enfisema. Este método tiene en cuenta tanto el tamaño de las bullas como su extensión (porcentaje de volumen pulmonar). Además, resulta menos influenciado que otros parámetros por la presencia de enfermedades coexistentes, como la fibrosis pulmonar.

Para su determinación, las áreas de enfisema se clasifican por tamaño:

CLASE 1: de 2 a 8 mm<sup>3</sup>

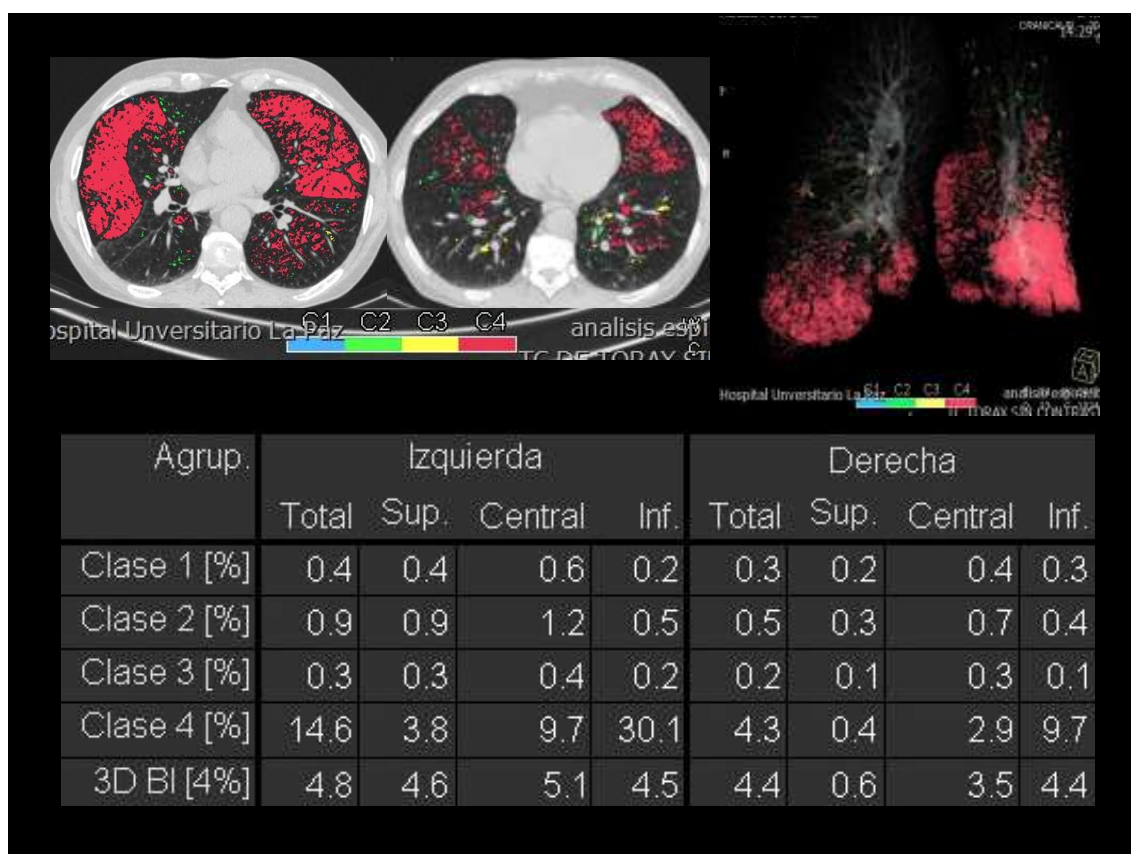
CLASE 2: de 8 a 65 mm<sup>3</sup>

CLASE 3: de 65 a 120 mm<sup>3</sup>

CLASE 4: > 120 mm<sup>3</sup>

Se mide el porcentaje de volumen pulmonar que ocupa cada clase por separado y el valor medio de todas las clases es el *Bulla Index* (**Figura 5**).

Todas las herramientas disponibles hoy en día son útiles a la hora de hacer una evaluación global del pulmón en el estudio de pacientes con EPOC para determinar el grado de afectación parenquimatosa. Aunque en la práctica clínica convencional, la gravedad del enfisema y su progresión se evalúa mediante diversos procedimientos de función pulmonar, éstos son poco sensibles a los cambios enfisematosos incipientes. Por tanto, la determinación de los volúmenes pulmonares en estos pacientes mediante tomografía computarizada de tórax parece aportar información complementaria para la valoración del enfisema<sup>74</sup>.



**Figura 5.** Determinación del *bulla index*

### 3. Afectación del calibre de las vías aéreas

La exposición crónica al humo del tabaco provoca daños en las vías respiratorias, que activan un proceso de reparación manifestando hiperplasia de células epiteliales, hipertrofia del músculo liso y fibrosis de la pared asociada a metaplasia mucosa. Esta última, la metaplasia mucosa, parece ser el factor que más contribuye a la limitación al flujo aéreo<sup>42,75</sup>. No obstante, entre los mecanismos de obstrucción ventilatoria, también se encuentra el aumento de la secreción mucosa. La oclusión luminal por moco altera la tensión superficial de los bronquios, lo que favorece su colapso en espiración, y desencadena un engrosamiento de la capa epitelial, que todavía intensifica más la disminución de la luz de las vías respiratorias<sup>76</sup>.

#### a. Enfermedad de las vías aéreas de mayor calibre

Hasta ahora, la evaluación del parénquima pulmonar ha recibido la mayor atención, aunque existen proyectos de investigación, en diferentes etapas de desarrollo, encaminados a la medición de las dimensiones de la pared de las vías aéreas de una manera fiable.

La tos y la expectoración son las manifestaciones clínicas de la bronquitis crónica. En el examen patológico, este fenotipo de EPOC se caracteriza por la hipertrofia de las glándulas mucosas de las paredes bronquiales en asociación con inflamación crónica y fibrosis de la capa de músculo liso. Esos cambios patológicos producen un engrosamiento de la pared bronquial y una disminución del calibre de la luz bronquial.

La TCMD permite una evaluación cualitativa y cuantitativa del grosor de la pared bronquial<sup>48,77,78</sup>.

En el análisis del calibre y el grosor de la pared de las vías aéreas existe una importante variabilidad interobservador. En los estudios con TC de alta resolución, esta valoración se verá influenciada por la ventana de visualización utilizada. El nivel de ventana recomendado para la valoración pulmonar estándar es de -700 UH mientras que el nivel de ventana recomendado para la valoración de la vía aérea es de -450 UH. Otros factores que también influirán en la determinación del grosor de las vías aéreas son el grosor del corte y el ángulo de orientación entre el plano del corte y el eje del bronquio valorado.

En los estudios iniciales de medición de la vía respiratoria de gran calibre con TC, los investigadores se basaron en el trazado manual de la vía aérea<sup>79</sup>. Desde entonces, con la generalización de métodos de medición por ordenador, se han desarrollado técnicas automáticas para determinar las dimensiones de las vías respiratorias.

En las primeras tentativas, la luz de las vías respiratorias se midió a través del uso de valores de corte con un umbral de -500 ó -577 UH<sup>80,81</sup>. Sin embargo, este enfoque, que únicamente tenía en cuenta un umbral, sólo resultaba útil para la medida del diámetro de la luz de la vía aérea pero no proporciona información sobre dimensiones de la pared.

Por ello, el método que se ha utilizado de manera más habitual para determinar la luz y el área correspondiente a la pared se basa en la "anchura a mitad de pico" (FWHM). Esta técnica evalúa la distribución de los valores de atenuación de los rayos X por píxel, en una imagen de TC, en la que un rayo se proyecta desde el centro de la luz, hasta los valores de atenuación correspondientes a parénquima. La magnitud de esta atenuación es mayor en la pared de la vía respiratoria que en la luz propiamente dicha o en el parénquima pulmonar debido a que la absorción de rayos X es mayor por el tejido blando que por el aire. La forma de esta curva depende de varios parámetros, incluyendo el algoritmo de reconstrucción utilizado para crear la imagen, el promedio del volumen parcial del área estudiada ("*field of view*") y de la orientación de la vía aérea dentro de la imagen TC, así como de la inevitable distorsión de los bordes que se produce a consecuencia de las diferencias de atenuación entre los puntos de la TCMD. La distancia entre el punto en el cual la atenuación está a medio camino entre el mínimo en la luz o en el parénquima y el máximo dentro de la pared, se considera que es el espesor de pared<sup>78,82</sup>.

Sin embargo, los estudios de validación utilizando fantomas y especímenes anatómicos<sup>82</sup> demostraron la tendencia de la TCMD a sobreestimar el área de la pared de la vía aérea y subestimar el área de la luz, siendo estos errores aún más significativos a la hora de evaluar la vía aérea de pequeño calibre.

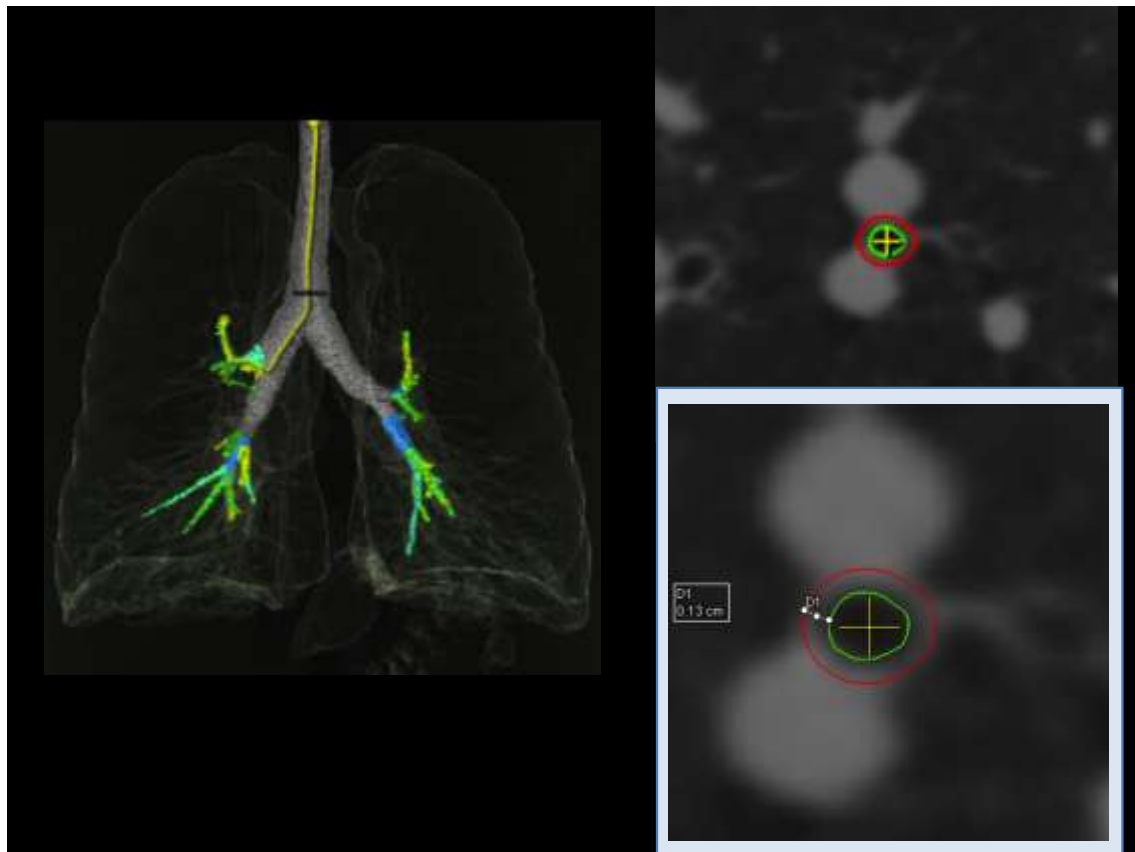
Por estas razones, se han desarrollado diferentes técnicas para intentar superar

estas limitaciones. Reinhardt y colaboradores<sup>83</sup> demostraron que el grosor de la pared se puede predecir con mayor precisión mediante el método de la máxima verosimilitud ("*maximum-likelihood*"), en el que el umbral de atenuación se hace coincidir con un rayo ideal calculado. King et al<sup>81</sup> desarrollaron una técnica conocida como algoritmo de puntuación de la erosión ("*score-guided erosion algorithm*"), en la que los bordes de la pared de las vías respiratorias se determinan mediante un algoritmo que encuentra la pared asumiendo que las vías respiratorias son circulares y que tienen una densidad relativamente alta comparada con el parénquima circundante.

Estas técnicas se desarrollaron y validaron para equipos de TC helicoidal, pero con la introducción y la proliferación de los escáneres TCMD, en los que es posible adquirir estudios volumétricos de todo el tórax con un grosor de corte de 0,5 a 1 mm, estas herramientas han perdido vigencia. Estos progresos técnicos han supuesto un importante avance, ya que permiten identificar y seguir un segmento concreto dentro del árbol bronquial, lo que con el tiempo ayudará a evaluar, por ejemplo, la historia natural de la enfermedad o el efecto terapéutico sobre el calibre de la vía<sup>84</sup>. Probablemente, la innovación más importante de la TCMD es que muestra verdaderos vóxeles isotrópicos, es decir, aquellos en los que la resolución Z (grosor de corte) es la misma que la resolución X e Y (en el plano). Esto hace posible la medición de la vía aérea en un corte transversal puro mediante una reconstrucción retrospectiva de las imágenes.

En la actualidad, existen y se están mejorando softwares para la valoración objetiva y automatizada de la vía aérea, que efectúan las mediciones en planos ortogonales al eje anatómico de cada uno de los bronquios (**Figura 6**). Para ello, se sirve de un reconocimiento automático del árbol bronquial a partir de reconstrucciones volumétricas<sup>85</sup>.

Estos procedimientos suponen una mejora importante en el estudio de las vías respiratorias, ya que hasta la fecha ésta era dependiente de la obtención de muestras aleatorias de bronquios centrales o de gran calibre, para comparar los resultados de mediciones seriadas de la estructura de la vía aérea, antes y después del tratamiento<sup>86</sup>.



**Figura 6.** Gráfico de medida del grosor de corte.

Las aplicaciones de estas técnicas en el estudio de pacientes con EPOC son aún limitadas, aunque existen algunos indicios muy sugestivos. Así, por ejemplo, el grupo de Nakano<sup>78</sup> evaluó las dimensiones del bronquio del segmento apical del lóbulo superior derecho en 114 fumadores utilizando el método de la anchura a mitad de pico. Escogieron este bronquio segmentario ya que es fácilmente identificable, en cortes axiales de TCMD y en general en transversal, sin necesidad de reconstrucción adicional, para poder realizar las medidas de una manera fiable. Comprobaron que el

engrosamiento de este bronquio se correlaciona con el FEV<sub>1</sub>, capacidad vital forzada (FVC) y con el cociente volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC). Además, el análisis de regresión múltiple mostró que para un FEV<sub>1</sub> dado, los sujetos con enfisema más extenso tenían menos engrosamiento de la pared de la vía respiratoria que aquellos con menor extensión de enfisema. Sin embargo, todos los fumadores sintomáticos tenían las paredes bronquiales más gruesas que los fumadores asintomáticos. Una crítica formulada a este estudio<sup>87</sup>, es que la principal responsable de la obstrucción al flujo aéreo en los pacientes con EPOC es la vía aérea de pequeño calibre<sup>42</sup>, pero como ya se ha mencionado, existen grandes errores asociados a la medición del calibre de la vía respiratoria pequeña<sup>82</sup>. Para responder a esta pregunta, Nakano y colaboradores<sup>77</sup> llevaron a cabo mediciones por TC de las vías respiratorias y las compararon con las realizadas en muestras histológicas, correspondientes a pulmones extirpados a fumadores con diferentes grados de obstrucción de la vía aérea. Compararon el área de la pared de la vía aérea de pequeño calibre (1,27 mm de diámetro) medido en muestras histológicas, con el porcentaje correspondiente al área de la pared de vías respiratorias más grandes, con un diámetro interno medio de 3,2 mm. Sus resultados mostraron una asociación significativa entre las dimensiones de la pequeña vía aérea y la vía aérea de mayor calibre, por lo que concluyeron que, al menos en los pacientes con EPOC, la medición de las dimensiones de las vías respiratorias en los bronquios más grandes, que resultan evaluados con mayor precisión mediante la TC, puede proporcionar una estimación de la remodelación de la pequeña vía aérea. Es probable que el mismo proceso fisiopatológico que ocasiona la obstrucción de la vía aérea pequeña también tenga lugar en las vías de mayor calibre, aunque en ellas tenga menor repercusión funcional.



#### b. Enfermedad de la vía aérea de pequeño calibre

La enfermedad de la pequeña vía aérea no se puede visualizar directamente mediante las técnicas de imagen actuales. Sin embargo, los parámetros de atenuación pulmonar calculados en estudios de TCMD en espiración o estudios volumétricos obtenidos en inspiración y espiración permiten la evaluación de una manera indirecta de la afectación de las vías aéreas de pequeño calibre<sup>78,88,89</sup>.

Estos métodos cuantitativos se basan en la representación del atrapamiento aéreo como zonas de hipoatenuación pulmonar. Por tanto, los cambios en los valores de atenuación del pulmón que se producen en la espiración pueden ser cuantificados mediante el uso de parámetros como el cambio que se produce en la proporción del volumen de pulmón con un valor de atenuación determinado entre la TCMD en inspiración y espiración, o la relación de la atenuación pulmonar media en espiración frente al valor obtenido en inspiración (**Figura 7**). En esta figura se muestra en dos tablas que en espiración aumenta la atenuación pulmonar debido a la pérdida de aire.

|               | Total | Izquierda | Derecha |
|---------------|-------|-----------|---------|
| Vol. [ml]     | 7207  | 3590      | 3617    |
| Vol. rel. [%] | 100.0 | 49.8      | 50.2    |
| MLD [HU]      | -903  | -908      | -897    |
| DE [HU]       | 142   | 139       | 145     |
| FWHM [HU]     | 64    | 58        | 70      |
| LAV [%]       | 49.1  | 51.9      | 46.2    |
| HAV [%]       | 1.0   | 1.0       | 1.1     |

**INSPIRACIÓN**

|               | Total | Izquierda | Derecha |
|---------------|-------|-----------|---------|
| Vol. [ml]     | 5914  | 2942      | 2972    |
| Vol. rel. [%] | 100.0 | 49.7      | 50.3    |
| MLD [HU]      | -886  | -892      | -880    |
| DE [HU]       | 163   | 156       | 169     |
| FWHM [HU]     | 56    | 59        | 54      |
| LAV [%]       | 47.5  | 49.0      | 46.0    |
| HAV [%]       | 1.3   | 1.2       | 1.5     |

**ESPIRACIÓN**

**Figura 7.** Tablas en inspiración y espiración que muestran la relación entre el aumento de la atenuación pulmonar media y la disminución del volumen pulmonar en la TCMD.

El área de baja atenuación relativa (es decir, el área con valores de atenuación por debajo de un valor umbral específico) medida con TCMD en espiración se correlaciona más estrechamente con la gravedad de la obstrucción de las vías respiratorias que las medidas en inspiración<sup>88,89</sup>. Varios estudios han demostrado una relación significativa entre la variación de la atenuación pulmonar en inspiración y espiración y la limitación al flujo aéreo en los pacientes con EPOC<sup>90,91</sup>. En particular, Eda y colaboradores<sup>69,90</sup> demostraron la existencia de una relación entre los cambios de atenuación pulmonar que ocurren en los estudios de inspiración-espiración con el FEV<sub>1</sub> ( $r = -0,620$ ,  $p < 0,0001$ ) y la relación RV/TLC ( $r = 0,661$ ,  $p < 0,0001$ ) en presencia de enfisema. Sin embargo, el enfisema puede introducir un elemento de confusión en los resultados de los análisis cuantitativos basados en TCMD. En otro estudio del grupo de Matsuoka<sup>61</sup>, los cambios en TCMD en inspiración y espiración fueron investigados en subgrupos de atenuación con el

fin de minimizar la influencia de enfisema en la cuantificación del atrapamiento aéreo, desestimando para los cálculos las áreas con una atenuación inferior a las -950 UH (que es el valor considerado para definir las áreas de enfisema). Los cambios en el grupo de atenuación entre -860 y -950 UH fueron los que alcanzaron una mejor correlación con diversos parámetros de obstrucción al flujo aéreo (flujo espiratorio forzado entre el 25%-75% de la capacidad vital forzada [FEF<sub>25-75%</sub>] y cociente RV/TLC). En presencia de enfisema de moderado a grave, no hubo relación entre la obstrucción al flujo aéreo y el cambio en el grupo de atenuación relativa -860 UH o menos (incluyendo vóxeles con atenuación de -950 UH o menos). Por el contrario, en presencia de enfisema leve, se encontró una relación significativa entre la obstrucción al flujo aéreo y el cambio en el grupo de atenuación relativa de -860 UH o menos. Estos hallazgos sugieren que la exclusión de vóxeles con atenuación de -950 UH o menos, obtenidos en estudios de TCMD en inspiración y espiración es preferible para la cuantificación del atrapamiento aéreo.

Por todo ello, parece que la TCMD obtenida al final de la espiración es una excelente manera de evaluar atrapamiento aéreo en los pacientes con EPOC. La mayoría de estudios que han evaluado la presencia de atrapamiento aéreo lo han hecho mediante la evaluación del porcentaje de pulmón ocupado por áreas de baja atenuación, correspondientes a un umbral de -856 o bien de -850 UH (por sus siglas en inglés, "*low attenuation area*" en espiración, LAAexp856 o LAAexp850). Se selecciona este valor, dado que es el que se obtiene como media en estudios de TCMD realizados en inspiración máxima, por lo que, por definición, la atenuación pulmonar en espiración debe tener un valor superior. Murphy y colaboradores, en un estudio realizado a 216 fumadores mostraron que LAAexp850 alcanzaba una relación significativa con el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC y con el FEV<sub>1</sub><sup>92</sup>.

Schroeder y colaboradores<sup>93</sup> encontraron niveles similares de correlación en un estudio de 4.062 sujetos incluidos en el estudio COPDGene, con y sin EPOC. La evaluación mediante TCMD cuantitativa de la gravedad del enfisema y atrapamiento aéreo en espiración permite clasificar de una forma sencilla a los sujetos con EPOC en subgrupos según predomine el enfisema, el atrapamiento aéreo o tengan características mixtas. Otros autores han utilizado otros índices de atrapamiento aéreo, incluyendo la relación entre el volumen pulmonar en inspiración y el volumen espiratorio, la relación entre la atenuación pulmonar en inspiración y espiración y el cambio de volumen relativo entre los vóxeles con valores de atenuación entre -860 y -950 UH entre la inspiración y la espiración. El grupo de Mets encontró que la relación entre los cambios de atenuación pulmonar en inspiración y espiración proporciona la correlación más significativa con el atrapamiento aéreo medido por pruebas funcionales respiratorias<sup>94</sup>.

La TCMD es la única técnica diagnóstica, accesible y relativamente no invasiva, que ofrece datos estructurales cuantitativos en vivo. Por ello, se ha convertido en una herramienta de investigación fundamental para evaluar la estructura pulmonar. Sin embargo, también presenta algunas limitaciones inherentes a la propia técnica, en especial las derivadas de la exposición a radiaciones ionizantes. Además, todavía no se ha resuelto la controversia acerca de cuáles son las mejores medidas de TCMD para evaluar pequeñas alteraciones en la estructura pulmonar.

Por otra parte, en los últimos años se ha hecho especial hincapié en la diferenciación de los pacientes con EPOC, que resulta fundamental para la comprensión de la patogenia y el efecto de las intervenciones terapéuticas sobre estos enfermos. En esta línea, la TCMD puede llegar a tener un papel aún más importante. Algunos datos sugieren que la TCMD parece resultar sensible en la evaluación de intervenciones

terapéuticas, por lo que ha sido incluida como variable de eficacia en algunos ensayos clínicos<sup>95,96</sup>.

Por todo lo mencionado, cabe plantearse si las medidas proporcionadas por la TCMD pueden aportar un valor clínico adicional en la caracterización de los pacientes con EPOC. Para valorar esta circunstancia, se necesita explorar su capacidad para discriminar fenotipos de EPOC, así como su relación con los síntomas, función pulmonar, calidad de vida y tolerancia al ejercicio de estos pacientes.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis conceptual**

La tomografía computarizada volumétrica aporta un valor añadido en pacientes con EPOC, puesto que se relaciona con diversas características clínicas de la enfermedad.

### **Hipótesis operativa**

Los parámetros derivados del análisis automático de atenuación pulmonar mediante tomografía computarizada volumétrica se relacionan con la gravedad de la EPOC, valorada tanto en función de la limitación al flujo aéreo como de escalas multidimensionales.

### **Hipótesis estadísticas**

- Hipótesis nula: Los parámetros de atenuación pulmonar identificados mediante análisis automático de la tomografía computarizada volumétrica no se relacionan con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en pacientes con EPOC.
  
- Hipótesis alternativa: Los parámetros de atenuación pulmonar identificados mediante análisis automático de la tomografía computarizada volumétrica se relacionan con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en pacientes con EPOC.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Analizar la relación entre los parámetros de atenuación pulmonar y la gravedad de la EPOC, establecida mediante la intensidad de la limitación al flujo aéreo.

### **Objetivos secundarios**

1. Comparar distintos parámetros de atenuación pulmonar entre sujetos sanos no fumadores y pacientes con EPOC moderada-muy grave, identificando las medidas que mejor discriminan a ambos grupos.
2. Evaluar las diferencias entre distintas medidas de atenuación pulmonar en pacientes con EPOC, en función del riesgo de la enfermedad o de escalas multidimensionales de gravedad.
3. Analizar la relación entre las medidas de atenuación pulmonar y las características clínicas de pacientes con EPOC.
4. Identificar qué variables de atenuación pulmonar permiten discriminar entre distintos fenotipos clínicos de EPOC.
5. Determinar la relación entre las medidas de atenuación pulmonar y las alteraciones funcionales de pacientes con EPOC, con especial atención a la mecánica ventilatoria, intercambio gaseoso, gases arteriales y fuerza muscular en reposo.
6. Comprobar si existe una relación entre la atenuación pulmonar de pacientes con EPOC y su tolerancia al ejercicio, identificando los principales parámetros relacionados con la tolerancia al ejercicio, así como con las respuestas respiratoria y cardíaca.

### **III. PACIENTES Y MÉTODOS**



## **A. SUJETOS DEL ESTUDIO**

La selección de los sujetos participantes en el estudio se realizó desde mayo de 2012 hasta mayo de 2015 en las Consultas de Neumología del Hospital Universitario La Paz, según los siguientes criterios de selección.

### **1. Grupo EPOC**

#### **a. Criterios de inclusión**

- Edad mayor de 40 años
- Fumador activo o exfumador con un consumo de tabaco de al menos 10 paquetes x año.
- Diagnóstico de EPOC hace más de seis meses. Para el diagnóstico de EPOC se exigió una historia clínica compatible y evidencia de limitación al flujo aéreo ( $FEV_1/FVC$  postbroncodilatador  $< 0,7$  y del límite inferior de la normalidad)<sup>9</sup>.
- Enfermedad moderada a muy grave ( $FEV_1$  postbroncodilatador  $< 80\%$  del predicho).
- Estabilidad clínica durante al menos ocho semanas, sin visitas a urgencias ni exacerbaciones que hayan requerido modificar su tratamiento habitual.
- Tratamiento óptimo, según normativa ATS/ERS<sup>97</sup>, sin cambios en las ocho semanas previas.

#### **b. Criterios de exclusión**

- Sospecha de asma bronquial, enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), enfermedad de la caja torácica o pleural
- Insuficiencia cardíaca conocida
- Cardiopatía isquémica o valvular conocidas

- Tratamiento previo con fármacos inotrópicos o vasodilatadores
- Contraindicaciones para la realización de una prueba de esfuerzo cardio-respiratorio progresivo, según la normativa ATS<sup>97</sup>
- Necesidad de oxigenoterapia domiciliaria
- Neoplasia pulmonar
- Trastorno locomotor o cualquier otro trastorno incapacitante para la realización de ejercicio

### **c. Criterios de retirada del estudio**

- Reagudización clínica durante la realización de los procedimientos del estudio, que requiera cualquier cambio en su medicación habitual
- Incapacidad para realizar alguno de los procedimientos del estudio
- Retirada del consentimiento informado

## **2. Grupo control**

Se trata de sujetos sanos, no fumadores, mayores de 40 años, seleccionados en las consultas de Atención Primaria del sector norte de la Comunidad de Madrid. Se consideraron sanos cuando no se evidenció alteración alguna después de la realización de un cuestionario de síntomas respiratorios (CECA'89), exploración física, radiografía de tórax y electrocardiograma y espirometría ( $FEV_1 > 80\%$  del predicho y cociente  $FEV_1/FVC > 0,7$ ).

En los sujetos de este grupo, se aplican los mismos criterios de exclusión y retirada del estudio que los pacientes con EPOC.

## **B. DISEÑO**

Para intentar alcanzar los objetivos planteados en este proyecto de investigación, se planteó este estudio observacional con un diseño prospectivo y transversal, de casos y controles.

La indicación de la inclusión de pacientes en el estudio fue establecida en todos los casos por el neumólogo responsable de la consulta monográfica de EPOC. No se realizó modificación alguna sobre su tratamiento habitual y todos los pacientes siguieron sus pautas de revisión previas.

### **1. Estimación del tamaño de muestra.**

Dada la ausencia de información específica de todos los parámetros del análisis de atenuación mediante TC torácica en pacientes con EPOC, se realizó una estimación en función de datos previos de nuestro grupo, en los que se evaluó la atenuación pulmonar media (MLD) en pacientes con EPOC<sup>98</sup>. Teniendo en cuenta que pacientes con EPOC moderada tenían una MLD en inspiración de  $-912 \pm 26$  UH y aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisarían al menos 25 sujetos control y 25 pacientes con EPOC para detectar una diferencia igual o superior a 21 unidades entre ambos grupos. A su vez, el tamaño del grupo EPOC fue calculado teniendo en cuenta que la relación hallada en estos pacientes entre la MLD en inspiración y el FEV1 tenía un coeficiente de correlación de 0,362. En función de este criterio, el tamaño de la muestra de pacientes con EPOC requerido para identificar tal relación, con un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, era de 58 pacientes. En definitiva, se estimó que el estudio requería la inclusión de 58 pacientes con EPOC y 25 controles sanos.

## **2. Protocolo**

Tanto a los pacientes EPOC como a los voluntarios sanos se les realizó siempre en el mismo orden, una serie de procedimientos o determinaciones que se recogen en el siguiente epígrafe (PROCEDIMIENTOS). Para ello, fueron necesarias dos visitas al centro hospitalario. En la primera visita, se explicaron los procedimientos del estudio, se obtuvo el consentimiento informado y se realizó la valoración clínica y funcional. En la segunda visita, el participante acudió al servicio de radiodiagnóstico para la realización de una TCAR torácica, en un plazo no superior a dos semanas desde la primera visita.

Las pruebas funcionales respiratorias siempre se llevaron a cabo de modo secuencial por la mañana. La temperatura del laboratorio de función pulmonar se mantuvo siempre en unos márgenes constantes. Las determinaciones de los parámetros respiratorios fueron efectuadas con los pacientes sentados. Se les indicó que no consumieran té, café, alcohol o cualquier tipo de comida doce horas antes de cada estudio. Se recomendó que evitasen la exposición a posibles fuentes de tabaquismo pasivo en las ocho horas previas a la visita. De igual modo, el ejercicio físico realizado dos horas antes de cada visita nunca fue superior al habitual. Por último, se les recomendó vaciar la vejiga urinaria antes de iniciar las pruebas. En el momento de la citación, se les indicó la pauta de supresión de la medicación broncodilatadora en las horas previas a la evaluación funcional.

## **3. Aspectos éticos**

Para la inclusión en el estudio, todos los participantes debieron firmar el consentimiento informado. Tanto la hoja informativa del proyecto de investigación como el consentimiento informado han sido aprobados por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (Apéndice I).



## **C. PROCEDIMIENTOS Y DETERMINACIONES**

### **1. Características antropométricas**

Se registró la fecha de nacimiento, el sexo, el peso y la talla de todos los participantes. A partir de sus valores de peso y talla, se calculó el índice de masa corporal (BMI o "*body mass index*"), determinado por el cociente peso/talla<sup>2</sup> y expresado como Kg/m<sup>2</sup>.

También se midió la distribución corporal mediante un sistema de impedancia no invasivo (Bodystat 1500, Bodystat Ltd, Reino Unido). Este procedimiento consiste en hacer pasar a través del cuerpo una señal eléctrica generada por una pila y medir la impedancia bioeléctrica a una frecuencia fija de 50 kHz. Para ello, el equipo dispone de dos cables con dos pinzas de sujeción, que se fijan mediante electrodos en la muñeca y tobillo derechos. A partir de esa medición y de los datos antropométricos del paciente (sexo, edad, peso y talla), el equipo determina los porcentajes corporales de agua, grasa y tejido magro. A su vez, calcula los índices de masa grasa (FMI) y masa magra (FFMI).

### **2. Historia de tabaquismo**

Cada paciente fue interrogado sobre su hábito de consumo de tabaco, recogiendo si se trataba de un fumador activo (consumo de al menos un cigarrillo al día en el último mes) o de un exfumador (6 meses sin consumir tabaco). La intensidad del hábito se cuantificó mediante los índices cigarrillos/día y paquetes x año.

### 3. Recogida de datos clínicos

Se recogió información relacionada con la comorbilidad (índice de Charlson), disnea (mMRC), calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario respiratorio St. George y CAT) y actividad física cotidiana (cuestionario iPAQ).

La comorbilidad fue evaluada utilizando el índice de comorbilidad de Charlson, que es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, dependiente de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades del sujeto<sup>99</sup>. Además de la edad, consta de 17 ítems (**Tabla 2**), que si están presentes, se ha comprobado que influyen en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años.

**Tabla 2.** Criterios de puntuación de la versión modificada del índice de Charlson<sup>99</sup>

| <i>Patología</i>                                    | <i>Puntuación</i> | <i>Patología</i>                   | <i>Puntuación</i> |
|---|-------------------|------------------------------------|-------------------|
| Enfermedad coronaria                                | 1                 | Diabetes                           | 1                 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva                   | 1                 | Hemiplejia                         | 2                 |
| Enfermedad vascular periférica                      | 1                 | Enfermedad renal moderada-grave    | 2                 |
| Enfermedad vascular cerebral                        | 1                 | Diabetes con daño órganos diana    | 2                 |
| Demencia  | 1                 | Cualquier tumor, leucemia, linfoma | 2                 |
| EPOC  | 1                 | Enfermedad hepática moderada-grave | 3                 |
| Enfermedad del tejido conectivo                     | 1                 | Tumor sólido metastático           | 6                 |
| Úlcera péptica                                      | 1                 | SIDA                               | 6                 |
| Enfermedad hepática leve                            | 1                 |                                    |                   |
| Por cada década de edad > 40 años, se añade 1 punto |                   |                                    |                   |

En los pacientes con EPOC, la intensidad de la disnea fue valorada mediante la escala modificada del *Medical Research Council*, que se puntuó de forma autosuministrada. En esta versión, la magnitud de la disnea se gradúa desde 0 (ninguna) hasta 4 (desencadenada por tareas del cuidado personal) (**Tabla 3**)<sup>100</sup>.

**Tabla 3.** Escala de disnea modificada del *Medical Research Council*<sup>100</sup>

| Grado | Actividad   |
|-------|---|
| 0     | Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.   |
| 1     | Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada  |
| 2     | La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso |
| 3     | La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o después de pocos minutos de andar en llano  |
| 4     | La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse  |

Para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se utilizó la versión española 3.0 del cuestionario respiratorio St. George. Se trata de un cuestionario autoadministrado, con un total de 50 items, que evalúa de forma específica la CVRS de pacientes con EPOC desde cuatro dimensiones: síntomas, actividad, impacto y puntuación total<sup>101</sup>. También se empleó el cuestionario *COPD Assessment Test* (CAT), recientemente descrito para su empleo específico en pacientes con EPOC<sup>102</sup>.

Así mismo se utilizó el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) como método de evaluación del nivel de actividad física cotidiana. Se trata de un cuestionario estandarizado para estudios poblacionales a nivel mundial, que considera los cuatro componentes de actividad física (tiempo libre, mantenimiento del hogar, ocupacionales y transporte)<sup>103</sup>.

En los pacientes con EPOC, se recogió el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el tratamiento habitual y el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios en el año previo. La gravedad de la EPOC fue clasificada según las escalas GOLD de limitación al flujo aéreo y de riesgo<sup>9</sup> y mediante las escalas multidimensionales BODE<sup>6</sup> y ADO<sup>104</sup>. Además, se estableció la determinación del fenotipo clínico, siguiendo la clasificación de

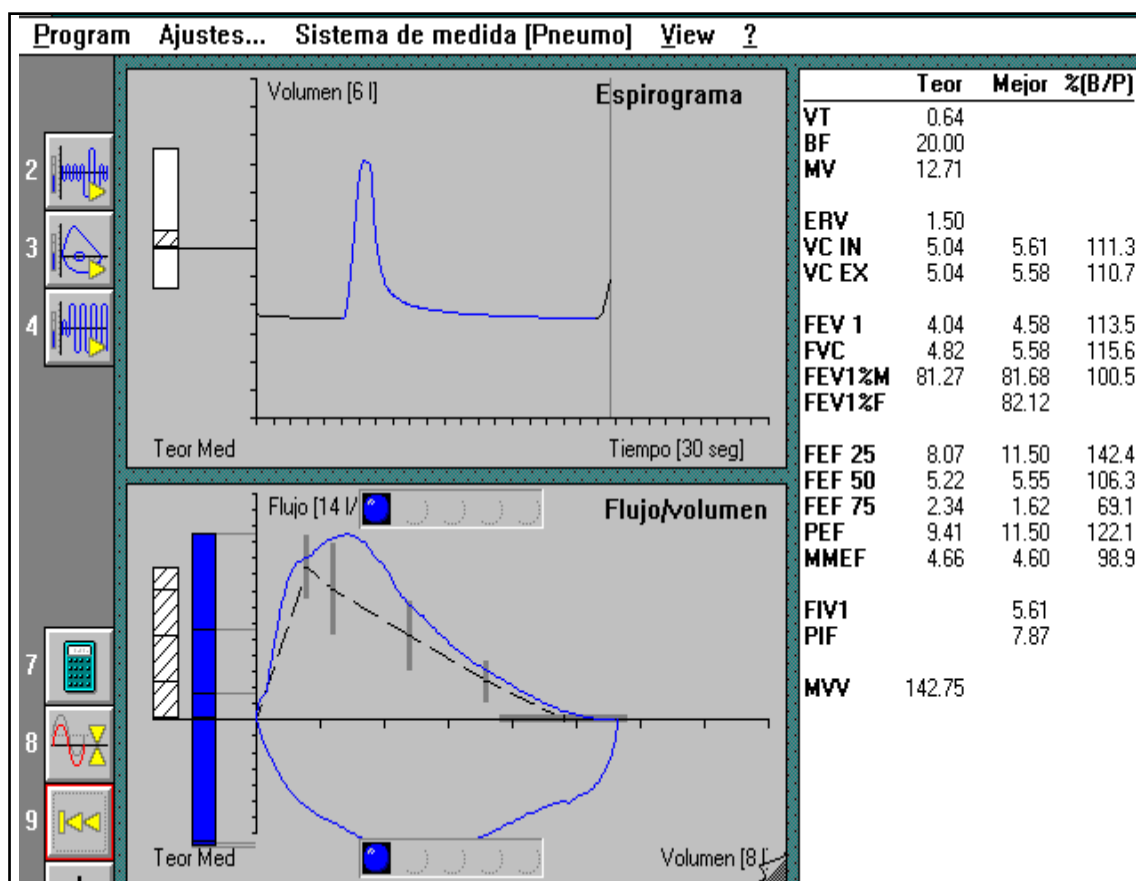
la guía GeSEPOC<sup>40</sup>: no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica; mixto EPOC-asma; agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica.

#### **4. Espirometría lenta y forzada**

Para su realización, se empleó un módulo de espirometría integrado en el equipo MasterLab-body 6.0 (Viasys, Wuerzburg, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS<sup>97,105</sup>. Dicho equipo cumple todas las especificaciones requeridas y, siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria a distintos flujos con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido para la realización tanto de la espirometría lenta como de la forzada es el descrito por la SEPAR<sup>106</sup>. Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (**Figura 8**).

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS/ERS<sup>97,105</sup> (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml). El resultado fue convertido a condiciones BTPS y como valores de referencia se utilizaron los propuestos por la Comunidad Europea del Carbón y del Acero<sup>107</sup>.



**Figura 8.** Registro de una maniobra de espiración forzada para la obtención de la curva flujo-volumen forzada.

La espirometría fue repetida después de la administración de cuatro pulsaciones de salbutamol con una cámara espaciadora, considerando la prueba broncodilatadora positiva cuando se producía una mejoría en el FEV<sub>1</sub> o en la FVC mayor de 0,2 l y superior al 12% con respecto al valor previo<sup>106</sup>.

## 5. Pletismografía corporal

Se llevó a cabo mediante el sistema MasterLab-body, versión 6.0. Se trata de un pletismógrafo de volumen constante que cumple todas las especificaciones requeridas por la ATS/ERS<sup>97,105</sup>. El neumotacógrafo e integrador para registrar el volumen corriente fueron calibrados diariamente, con una jeringa de tres litros.

Después de un tiempo de reposo de 15 minutos y de familiarizar a cada sujeto con el procedimiento, se llevó a cabo la determinación, según las recomendaciones. Se instaba a los pacientes a realizar movimientos respiratorios contra la vía ocluida a una frecuencia respiratoria no superior a  $1 \text{ seg}^{-1}$ . Después se efectuaba una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV), seguida por otra de capacidad inspiratoria (IC). El volumen de gas intratorácico se midió a nivel de capacidad residual funcional (FRC). La media de, al menos tres determinaciones con una variación menor del 10% con respecto al valor máximo, fue considerada como FRC. La capacidad pulmonar total (TLC) se estableció mediante la suma de la FRC y la IC. El volumen residual (RV) fue calculado restando a la TLC la capacidad vital inspiratoria (VC). Todos los volúmenes pulmonares fueron convertidos a condiciones BTPS.

## **6. Determinación de la capacidad de difusión**

La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se midió con el mismo sistema MasterLab-body, versión 6.0, por la clásica técnica de respiración única ("*single-breath*"). Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron siguiendo la normativa ATS/ERS<sup>105</sup>. La mezcla gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de CO, 9,5% de He y el resto de aire.

La DLCO fue expresada en mmol/min/kPa y corregida en función de la hemoglobina. Los valores de referencia fueron los propuestos por Cotes<sup>108</sup>.

## **7. Medida de la fuerza muscular**

Con el mismo equipo de función pulmonar, se registró la presión inspiratoria máxima (PI<sub>max</sub>), durante una inspiración máxima contra la vía aérea ocluida. Se requirió una duración mínima de la maniobra inspiratoria de tres segundos, sin exceder los cinco,

eligiendo la máxima presión generada tras el primer segundo<sup>109</sup>. En todos los casos, se efectuó un mínimo de seis maniobras técnicamente correctas, con un descanso de un minuto entre ellas, requiriendo que las tres mejores no difirieran en más del 5%. El mayor valor obtenido fue seleccionado como P<sub>I</sub>max y como valores de referencia se utilizaron los de Wilson<sup>110</sup>.

La fuerza muscular de extremidades se registró con el dinamómetro de mano TKK-5001 Grip A (Takei Scientific Instruments Co., Ltd, Niigata, Japón) [Rango de medida: 0-100 Kg; fiabilidad:  $\pm 3\%$ ]. Se realizaron tres determinaciones en cada mano, anotando el valor más alto de cada una.

## **8. Gasometría arterial basal**

Se efectuó una punción arterial radial, tras comprobar la existencia de una adecuada circulación colateral mediante la maniobra de Allen, según las recomendaciones de la SEPAR<sup>111</sup>. La muestra de sangre arterial obtenida mientras los pacientes respiraban aire ambiente fue medida con un gasómetro ABL90 (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Dinamarca).

## **9. Prueba de la caminata de seis minutos**

Siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS<sup>97</sup>, se efectuaron dos pruebas consecutivas de caminata de seis minutos, con un intervalo de unos 15 minutos. Tanto antes de la caminata como al final de la misma, se evaluó la disnea mediante la escala de Borg, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría digital (SpO<sub>2</sub>). Las caminatas se llevaron a cabo en un pasillo del hospital de 30 metros de longitud y se siguieron las pautas de información e incentivación propuestas por la ATS<sup>112</sup>. A efectos del análisis, se consideró la distancia recorrida en la segunda caminata.

## **10. Prueba de ejercicio cardiorrespiratorio progresivo**

### **a. EQUIPO**

- Equipo integrado con bicicleta ergométrica, analizador de gases espirados, neumotacógrafo, pulsioxímetro y electrocardiograma de 12 canales Oxycon Pro (Viasys).
- Esfigmomanómetro Hem-703C (Omron, Osaka, Japón).
- Bala de calibración 5% CO<sub>2</sub> y balance de nitrógeno (Carbueros Metálicos, Madrid, España).
- Equipo de resucitación cardiopulmonar con carro de parada convencional y desfibrilador.

### **b. PROCEDIMIENTO**

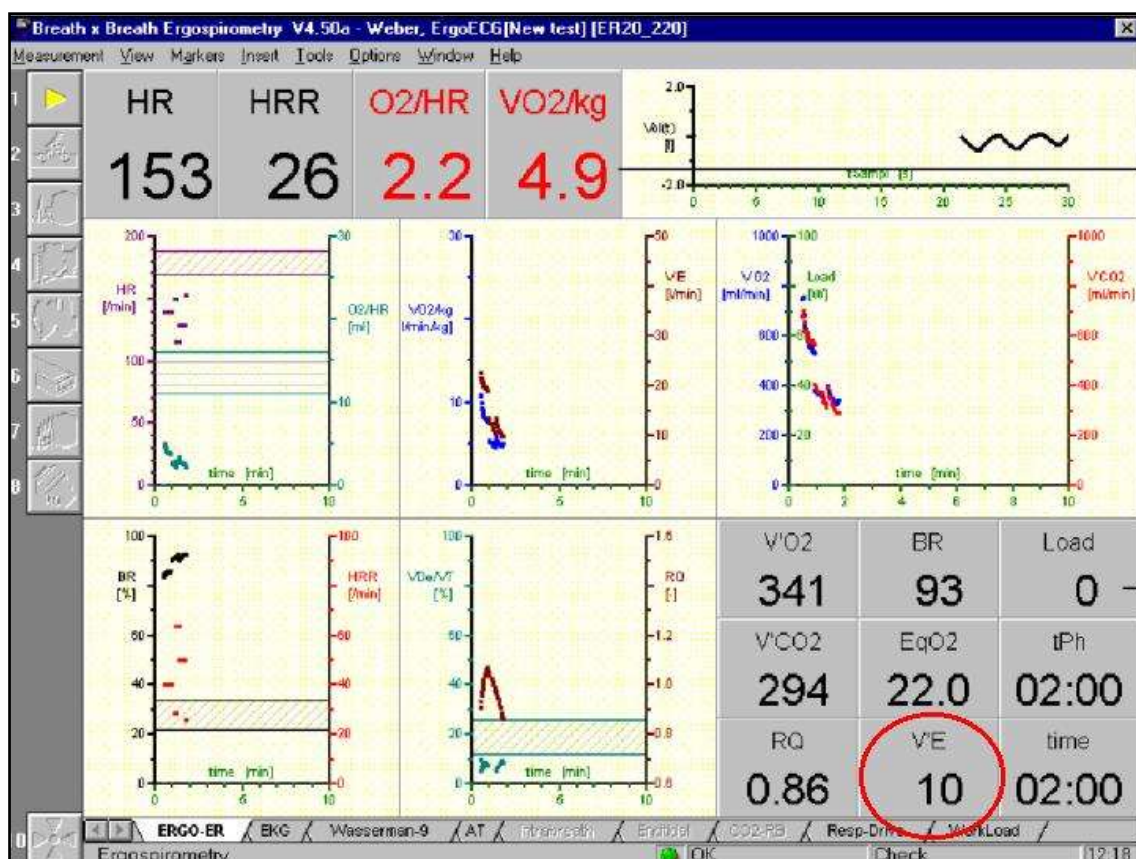
Se realizó según las recomendaciones nacionales e internacionales vigentes<sup>113,114</sup>. Antes de comenzar, se explicó a los pacientes las características del procedimiento y del equipo utilizado. Se les informó sobre los objetivos y sobre los riesgos inherentes a la realización de la prueba, además de proporcionarles instrucciones sobre cómo comunicarse con el personal sanitario y sobre los motivos de interrupción del ejercicio. A aquellos pacientes que no estaban familiarizados con las bicicletas ergométricas, se les permitió practicar libremente antes del inicio de la prueba hasta que se sintiesen cómodos con el equipo. La altura del sillín de la bicicleta se ajustó a las características antropométricas de cada sujeto.

Los electrodos del electrocardiograma y el manguito del esfigmomanómetro fueron colocados de forma cuidadosa y se ajustó la mascarilla facial de forma que el paciente se sintiese relativamente confortable y no se detectasen fugas.



La prueba de ejercicio cardio-respiratorio se realizó según un protocolo incremental, con una fase inicial de reposo de dos minutos, un minuto de ejercicio sin carga, seguido por incrementos progresivos de 15 watios/minuto hasta el límite de tolerancia y una fase de recuperación de dos minutos<sup>114</sup>. Los pacientes fueron estimulados a efectuar un esfuerzo regular a una cadencia de 60 ciclos/min y a prolongar la prueba hasta la limitación por síntomas<sup>114</sup>. En la fase de recuperación, se solicitaba a los pacientes que mantuviesen el pedaleo sin carga para evitar una hipotensión post-ejercicio. Después de retirada la mascarilla, se preguntó a cada sujeto por los síntomas (tipo e intensidad) que determinaron la interrupción del ejercicio.

A lo largo de la prueba se midió, respiración a respiración, la fracción de oxígeno y anhídrido carbónico en el aire espirado ( $F_{E}O_2$  y  $F_{E}CO_2$ , respectivamente), la carga de trabajo (W) y la ventilación minuto ( $V'E$ ), con sus componentes (frecuencia respiratoria [ $f$ ] y volumen corriente [ $V_T$ ]) (**Figura 9**). La frecuencia cardíaca (HR) y la saturación de oxihemoglobina ( $SpO_2$ ) fueron obtenidas de los registros continuos del electrocardiograma y de la pulsioximetría digital. La medida de la presión arterial fue activada manualmente a intervalos de dos minutos. Al final de cada minuto de carga, se puntuó la intensidad de la disnea mediante una escala de Borg.



**Figura 9.** Ejemplo del registro de las variables respiratorias y cardíacas durante una prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo. El círculo rojo señala la ventilación minuto ( $V_E$ )

Se consideraron criterios para interrumpir la prueba la presencia de síntomas, como dolor precordial agudo, palidez súbita, falta de coordinación, confusión mental o disnea grave, o signos, como: 1) depresión del segmento ST superior a 1 mV; 2) inversión de la onda T; 3) extrasístoles ventriculares polimórficos o muy frecuentes ( $> 6 \text{ min}^{-1}$ ); 4) taquicardia ventricular; 5) descenso brusco de la PA sistémica, a cifras inferiores a las de reposo o 20 mmHg en relación a la medición previa durante el ejercicio, y 6) desarrollo de hipertensión durante la prueba, presión sistólica superior a 250 mmHg o presión diastólica superior a 130 mmHg<sup>114</sup>.

### c. VARIABLES CALCULADAS

El consumo de oxígeno ( $V'O_2$ , en ml/min) fue determinado como la diferencia de flujo de  $O_2$  entre el gas inspirado y espirado, expresado en L/min (en condiciones STPD).

$$V'O_2 = V'E \cdot [(1 \cdot F_{EO_2} - F_{ECO_2}) \cdot 0,265] - F_{EO_2}$$

Donde  $V'E$  es la ventilación minuto y  $F_{EO_2}$  y  $F_{ECO_2}$  son las concentraciones parciales de  $O_2$  y  $CO_2$  espirados.

En ausencia de dióxido de carbono inspirado, se consideró a la producción de  $CO_2$  ( $V'CO_2$ , en ml/min) como el flujo de dióxido de carbono exhalado desde el organismo a la atmósfera, expresado en condiciones STPD. El valor de la producción de  $CO_2$  se halló calculando el volumen total de  $CO_2$  exhalado en un período de tiempo.

$$V'CO_2 = F_{ECO_2} \cdot V'E$$

Donde  $F_{ECO_2}$  corresponde a la concentración parcial de  $CO_2$  espirado.

El cociente de intercambio respiratorio (RER, sin unidades) correspondió al cociente entre la eliminación pulmonar de  $CO_2$  y la captura pulmonar de  $O_2$  y el umbral anaeróbico ("*Anaerobic Threshold*" [AT], %  $V'O_2$  máximo) se determinó por el método indirecto de la V-slope.

Se calcularon los equivalentes ventilatorios de oxígeno ( $EqO_2$ , sin unidades) y de  $CO_2$  ( $EqCO_2$ , sin unidades) como los cocientes  $V'E/V'O_2$  y  $V'E/V'CO_2$ , respectivamente.

La reserva ventilatoria ("*Breathing reserve*" [BR], en %) se definió como la diferencia entre la ventilación máxima teórica (estimada como ventilación voluntaria máxima [VVM]) y la ventilación minuto medida en ejercicio pico, expresada como porcentaje de VVM. Para su cálculo, se empleó la siguiente fórmula:

$$BR = ([VVM - V'E \text{ pico}] / VVM) \cdot 100$$

El espacio muerto del volumen corriente ( $V_D/V_T$ , en %), o porción de volumen corriente ( $V_T$ ) ventilando un espacio muerto fisiológico ( $V_D$ ), se calculó como el cociente de la diferencia entre la presión *end-tidal* de  $CO_2$  ( $P_{ET}CO_2$ ) y el  $PCO_2$  espirado mixto ( $P_ECO_2$ ).

$$V_D/V_T = ([P_{ET}CO_2 - P_ECO_2] / P_{ET}CO_2) \cdot 100$$

La reserva cardíaca (HRR, %) correspondió a la relación entre la diferencia de la frecuencia cardíaca máxima teórica y el pico máximo de frecuencia cardíaca alcanzando en relación con la frecuencia cardíaca máxima teórica:

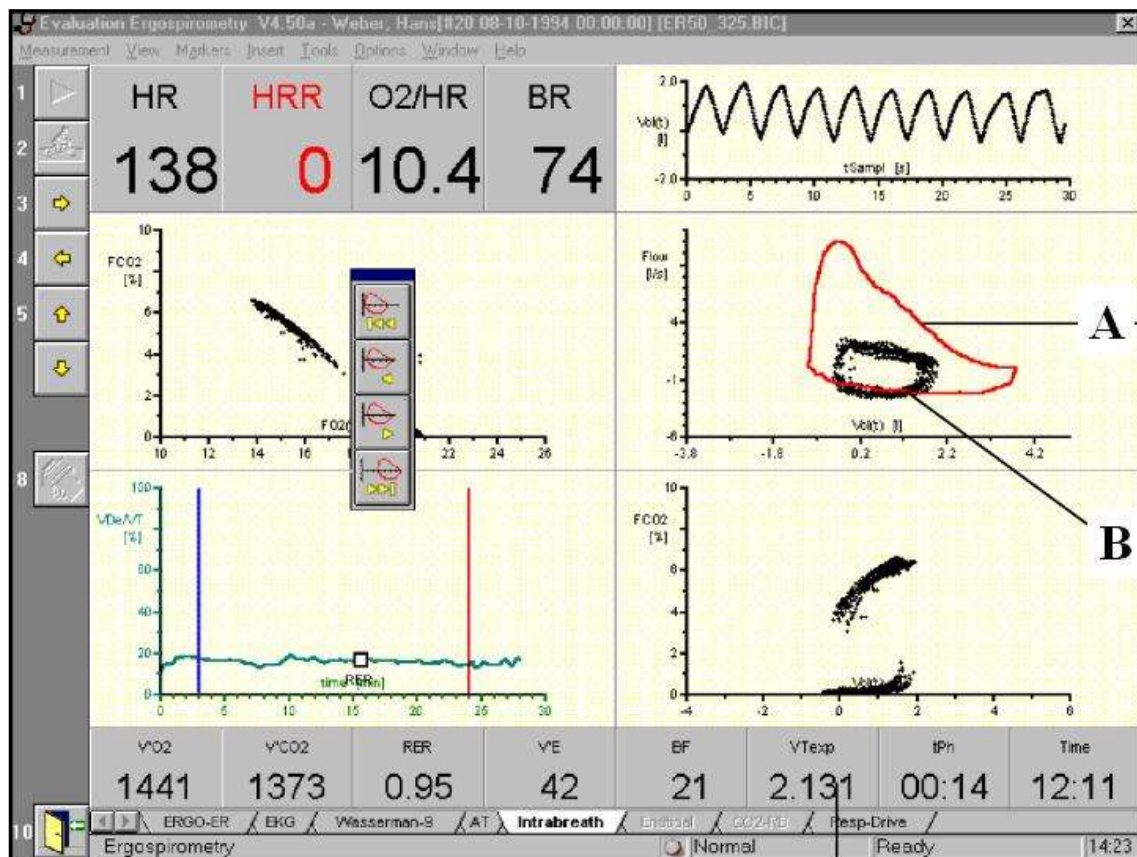
$$HRR = ([Máxima HR \text{ teórica} - HR \text{ pico}] / máxima HR \text{ teórica}) \cdot 100$$

El cociente entre el incremento de la frecuencia cardíaca (en  $\text{min}^{-1}$ ) y el incremento del consumo de oxígeno (en  $\text{mL/min/Kg}$ ) se definió como la pendiente de la respuesta cardiovascular (HR slope, en  $1/\text{mL/Kg}$ ). Por último, se determinó el pulso de  $O_2$  ( $O_2/HR$  en  $\text{ml}$ ), que corresponde al consumo de  $O_2$  por ciclo cardíaco.

Todas las variables fueron analizadas en reposo y en esfuerzo pico o máximo. Como valores de referencia para la potencia máxima, consumo de oxígeno máximo, ventilación máxima y frecuencia cardíaca máxima se utilizaron los de Jones et al<sup>101</sup>.

En reposo y cada dos minutos durante la realización de ejercicio, se realizó un registro de la curva flujo-volumen respirando a volumen corriente, mediante el programa de análisis *intra-breath* del sistema OxyconPro (Viasys) (**Figura 10**).

A partir de al menos cinco ciclos de flujo-volumen, se determinó el volumen corriente y la frecuencia respiratoria<sup>115</sup>. También se registró el consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) en el momento del análisis *intra-breath*.

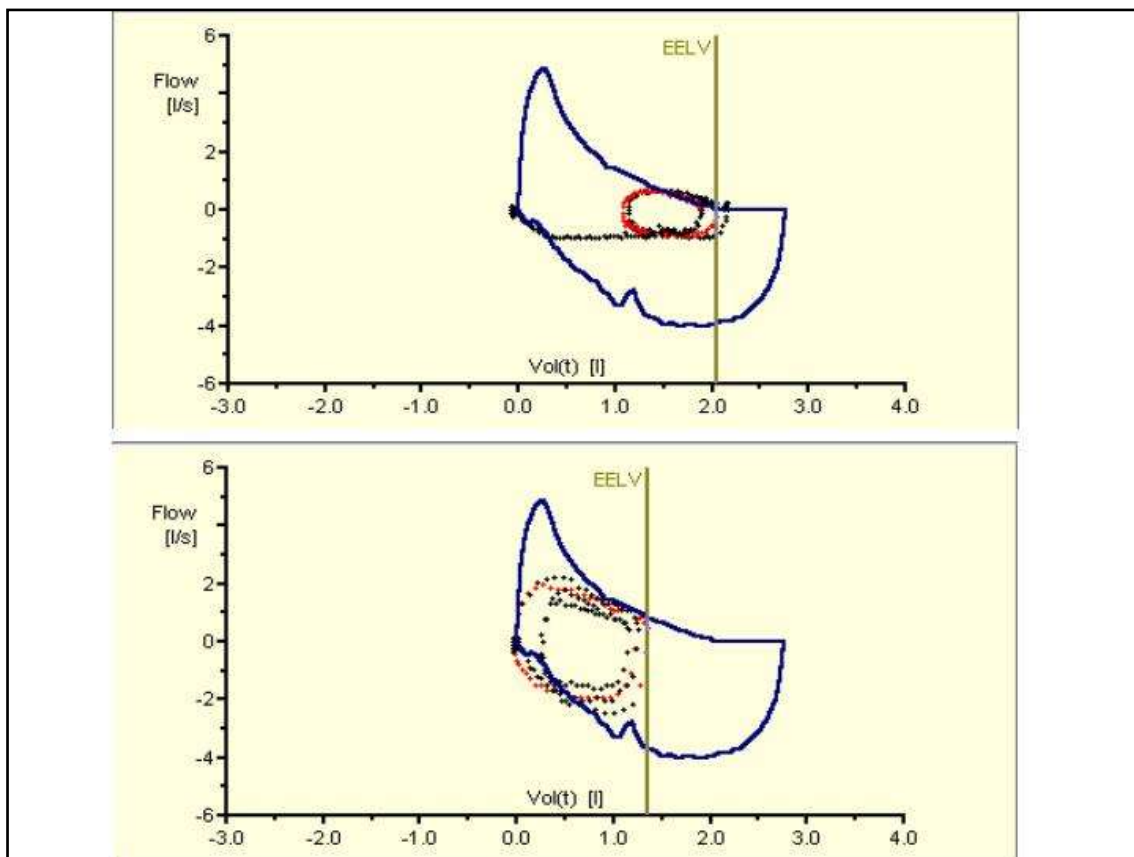


**Figura 10.** Análisis *intra-breath* durante el ejercicio. Se muestra la curva flujo-volumen forzada en reposo (A) y la curva flujo-volumen a volumen corriente durante el ejercicio (B)

Por último, se le pidió al sujeto que realizase una maniobra de capacidad inspiratoria por duplicado, con objeto de posicionar la curva flujo-volumen a volumen corriente sobre la curva flujo-volumen forzada y poder calcular el volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV)<sup>115,116</sup> (**Figura 11**). Dicho volumen se expresó en valor absoluto y normalizado para la capacidad pulmonar total (TLC) de cada sujeto, medida por

pletismografía<sup>116</sup>. También se determinó el volumen pulmonar tele-inspiratorio (EILV), sumando el volumen corriente al EELV<sup>115</sup>.

Para valorar el cambio en el EELV y en el EILV durante el ejercicio, se compararon los valores correspondientes a la máxima carga registrada con los de reposo. Se consideró que se había desarrollado hiperinsuflación dinámica cuando el EELV durante el ejercicio resultó superior al valor obtenido en reposo.



**Figura 11.** Ejemplo de la superposición de la curva flujo-volumen forzada con la curva flujo-volumen a volumen corriente para el cálculo del volumen pulmonar tele-inspiratorio (EELV) en reposo (panel superior) y durante el ejercicio (panel inferior)

## **11. Tomografía computarizada torácica**

Se realizó una tomografía computarizada de tórax de alta resolución volumétrica a todos los sujetos del estudio. El protocolo incluyó un topograma para determinar los límites del volumen a adquirir, desde los vértices pulmonares hasta las cúpulas diafragmáticas, en inspiración máxima, repitiéndose el estudio en espiración completa, ambos obtenidos en sentido cráneo-caudal. No se administró contraste oral ni intravenoso. Se instruyó previamente a los pacientes en cómo realizar las maniobras respiratorias mientras estaban tumbados en la mesa del equipo de TC.

Todos los exámenes se obtuvieron por el mismo personal del servicio de radiodiagnóstico y se realizaron en un equipo de TC de 16 detectores (Somatom Emotion 16, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania).

Los parámetros de irradiación se ajustaron de forma convencional con respecto a las características morfológicas de cada paciente: 120 kV, con corriente del tubo de 160 mA. El grosor de corte utilizado fue de 0,75 mm, con un incremento de reconstrucción de 0,5 mm, una relación de paso en el barrido espiral ("*pitch*") de 0,8 y un grosor de colimación de 0,6 mm. El equipo permite una colimación de  $16 \times 0,75$  mm, con un desplazamiento de mesa de 30 mm por rotación del tubo y un tiempo de rotación del tubo de 360° en 0,6 segundos. En todos los casos, se utilizaron dos algoritmos de reconstrucción estándar (FILTRO B41 para la valoración de las partes blandas y B90 de alta resolución para mejor evaluación del parénquima pulmonar).

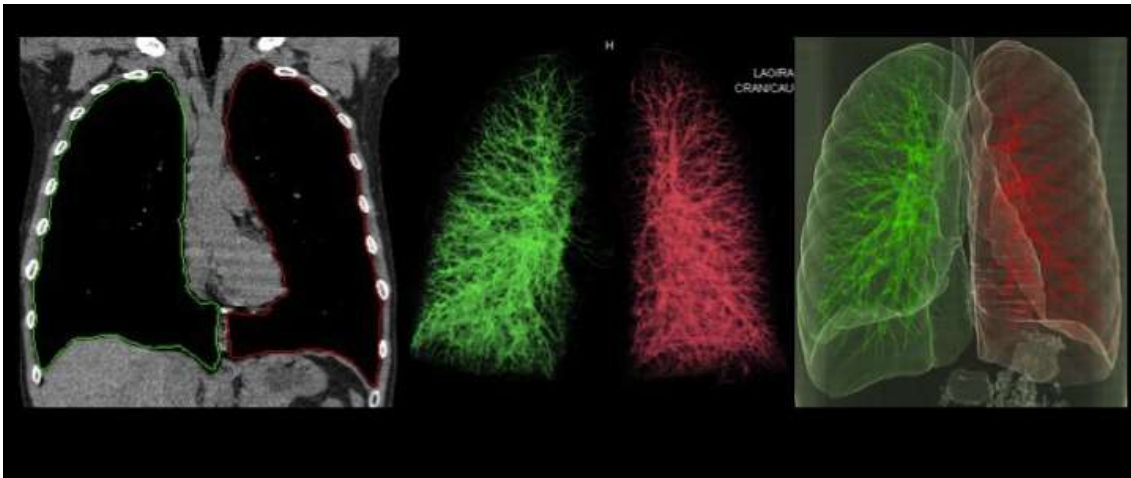
El posprocesado de los datos se realizó en una consola de reconstrucción independiente (Leonardo, Siemens) utilizando un programa de análisis semiautomático (Software syngo InSpace4D para el análisis de parénquima pulmonar, Siemens Medical Solutions), que realiza una evaluación cuantitativa de la atenuación (análisis de densidades del parénquima pulmonar). Las imágenes transferidas a este equipo no se

analizaron con fines diagnósticos sino de investigación y los datos fueron recogidos por el mismo radiólogo.

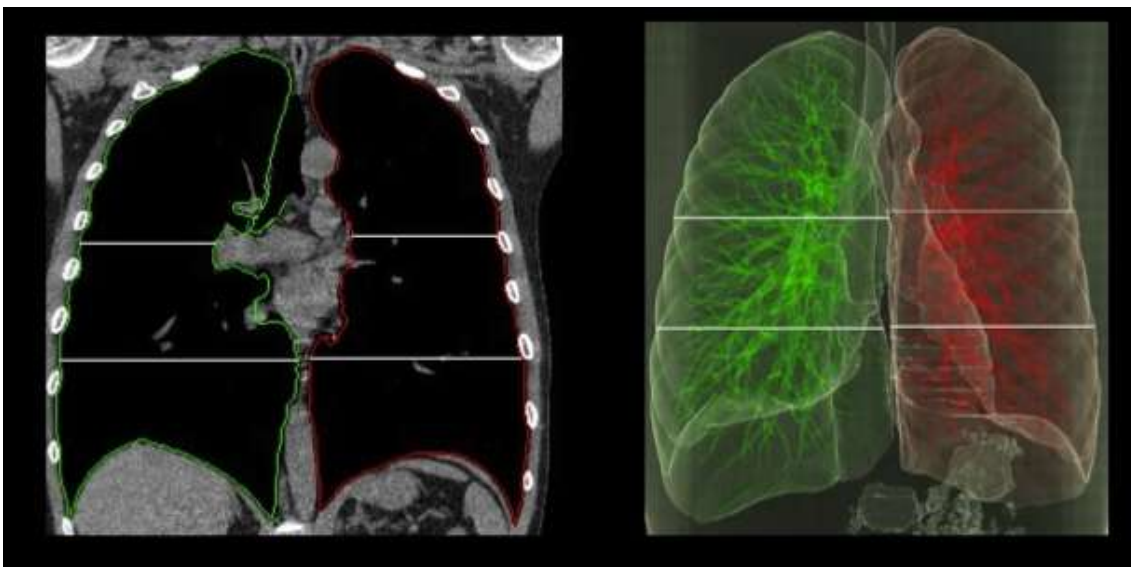
El software combina diferentes técnicas para la segmentación semiautomática basadas fundamentalmente en umbrales. Se aplicó un filtro de eliminación de ruido a todas las imágenes. El programa detecta automáticamente los puntos morfológicos de referencia de la caja torácica. Es decir, la tráquea, el pulmón derecho y el pulmón izquierdo. La tráquea y los bronquios hasta la octava generación fueron segmentados y excluidos de la evaluación del parénquima pulmonar, ya que se consideran de forma automática como integrantes del "espacio muerto respiratorio". Sin esta segmentación, las vías respiratorias se habrían detectado como áreas de enfisema ya que contienen aire con una densidad inferior a -950 unidades Hounsfield (UH).

El análisis de densidades se aplicó a los datos obtenidos por la TC, tanto en inspiración como en espiración. Inicialmente se realizó una segmentación tridimensional del pulmón de manera automática. Sobre la base de los puntos de referencia pulmonares, el pulmón se detectó según las áreas con un umbral superior de -500 UH, delimitando los contornos de pulmón y de las vías respiratorias, clasificándolos inicialmente en pulmón derecho y pulmón izquierdo, pintando los límites del primero en rojo y los del segundo en verde (**Figura 12**). En este proyecto, se analizaron los datos globales así como los valores de cada pulmón individualmente y por tercios (superior, medio e inferior). En el modo de edición del programa de reconstrucción se puede especificar cómo se van a calcular los tercios pulmonares. El programa permite el cálculo de tercios basado en el volumen pulmonar determinado automáticamente y en el función del número de cortes que tiene el estudio. En este caso se seleccionó el modo volumétrico: el volumen entero de cada pulmón se divide en tres secciones volumétricas idénticas (**Figura 13**).





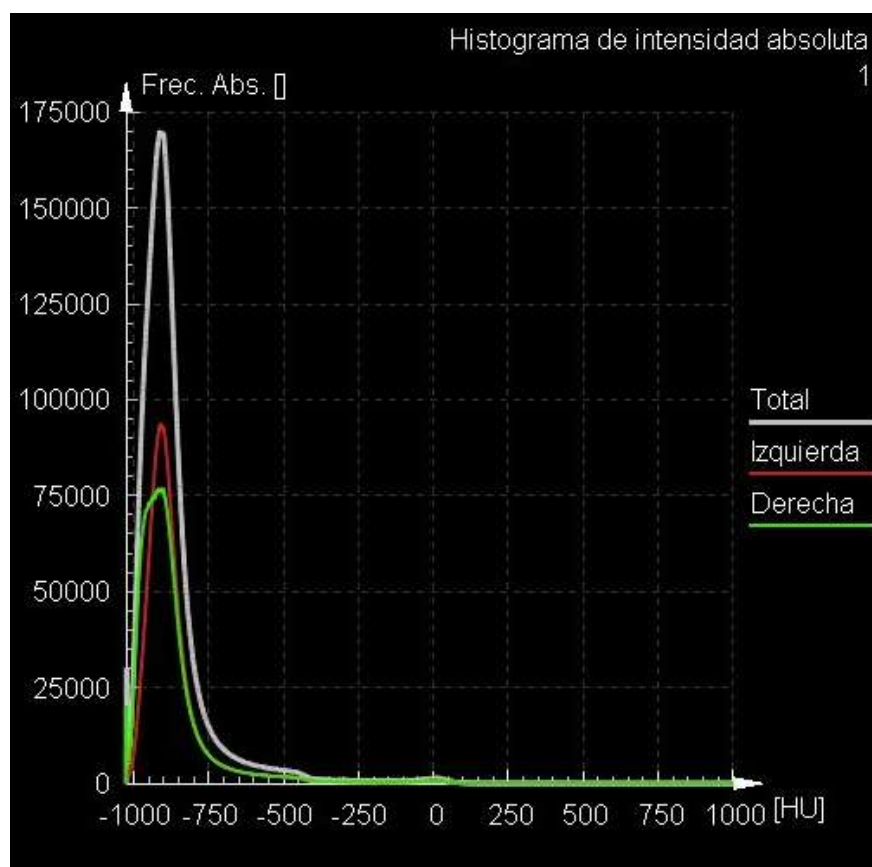
**Figura 12.** Ejemplo de segmentación tridimensional de ambos pulmones. El contorno del pulmón derecho se traza en rojo y el izquierdo en verde



**Figura 13.** Representación volumétrica del contorno pulmonar y segmentados por tercios

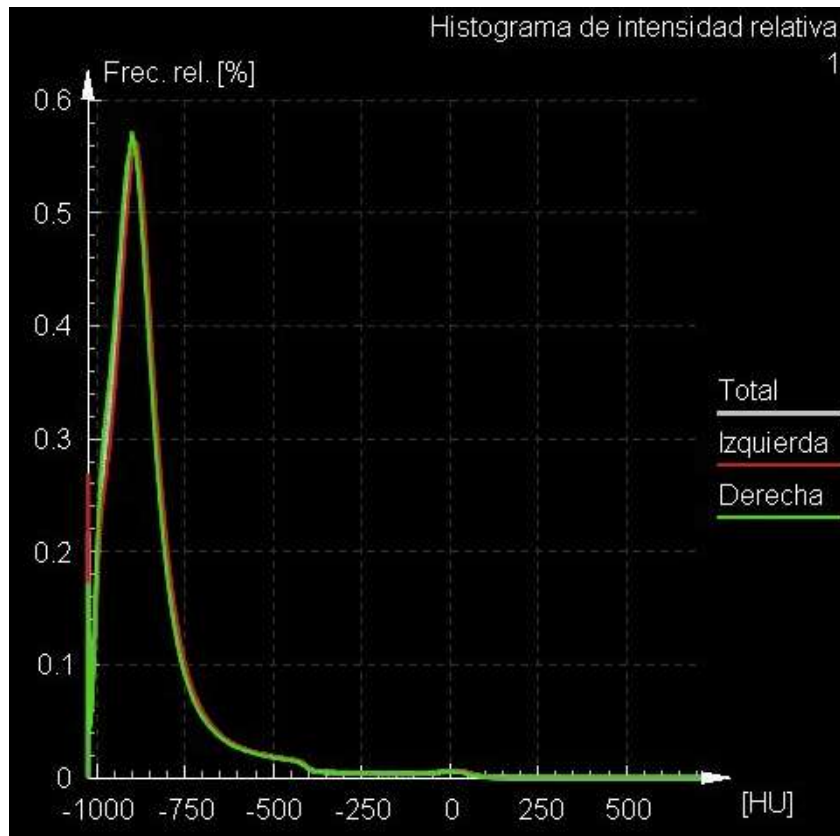
La distribución de las medidas de atenuación mediante histogramas utiliza tres tipos de modelos:

- Frecuencia absoluta, que representan el número de vóxeles de una densidad específica. En este caso (**Figura 14**) hay aproximadamente 175000 vóxeles de densidad inferior a las -900 UH en ambos pulmones, menos de 100000 en el izquierdo y aproximadamente 75000 en el pulmón derecho.



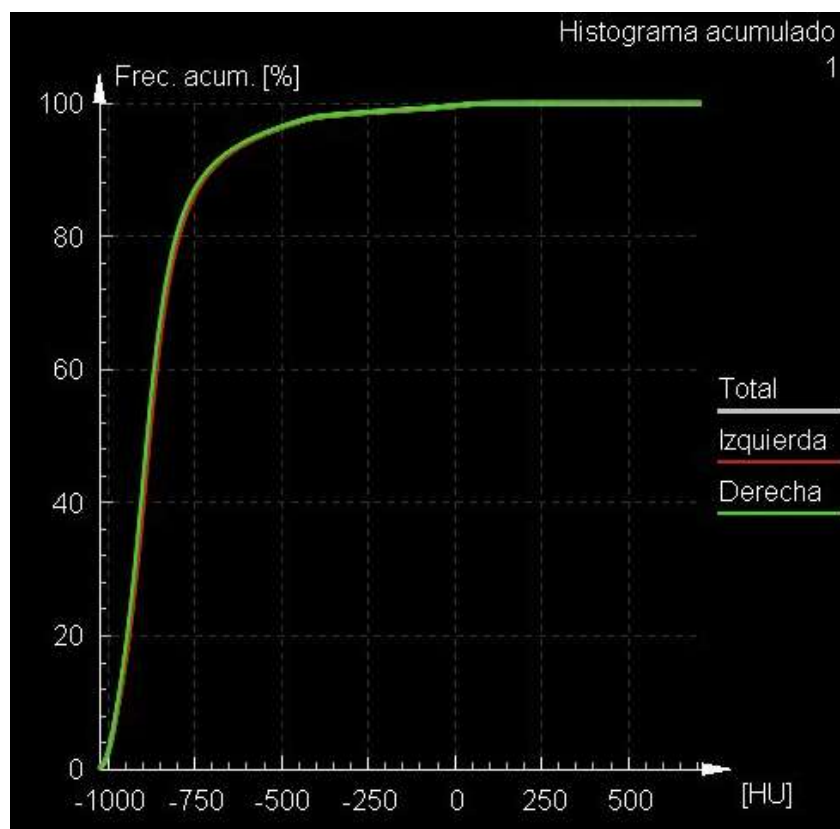
**Figura 14.** Distribución de las densidades de atenuación pulmonares en función de su frecuencia absoluta

- Frecuencia relativa, que corresponde al porcentaje de vóxeles de una densidad específica. En la **figura 15**, los vóxeles de densidad -900 UH son aproximadamente el 0,6% de todos los vóxeles de pulmón segmentado



**Figura 15.** Distribución de las densidades de atenuación pulmonares en función de su frecuencia relativa

- Frecuencia acumulada. Se deriva del gráfico de la frecuencia relativa y corresponde a la fracción (porcentaje) de vóxeles por debajo de una densidad específica. En este caso (**Figura 16**), los vóxeles de densidad inferior a -900 UH son aproximadamente el 20% de todos los vóxeles segmentados del pulmón.



**Figura 16.** Distribución de las densidades de atenuación pulmonares en función de su frecuencia acumulada

Estos histogramas representan de una manera visual la atenuación del parénquima, en casos en los que predomina el enfisema, hay más vóxeles de baja densidad y los histogramas están desplazados hacia la izquierda además de alcanzar un pico más alto. Para cuantificar los datos aportados por los histogramas, la información volumétrica de la atenuación pulmonar se analizó de manera global y según subrangos y percentiles, para el valor global de ambos pulmones, para cada uno por separado y por tercios.

#### a) Volumen y atenuación pulmonar

Mediante la segmentación automática el primer valor que aporta el software es el volumen pulmonar total, de cada pulmón y por tercios. Determina además el volumen relativo que presenta cada uno de los pulmones.

Se calculó de una manera automática la atenuación pulmonar media (o densidad pulmonar, MLD, *medium lung density*, en UH), con parámetros estadísticos de desviación estándar (DE) y de FWHM (*Full Width at Half Maximum*, anchura total a mitad del máximo). Esta última es una medida de la extensión de una función, que viene dada por la diferencia entre los dos valores extremos de la variable independiente, en los que la variable dependiente es igual a la mitad de su valor máximo. Se utiliza como parámetro para describir la capacidad de detección de características.

El porcentaje de vóxeles con valores de atenuación por debajo de un umbral determinado, se conoce como el volumen de atenuación inferior (LAV, siglas en inglés *Low Attenuation Level*). En este caso, se utilizó como umbral una atenuación -950 UH, tanto en inspiración como en espiración.

También se determinó el volumen de atenuación más alta (HAV, siglas en inglés *High Attenuation Level*). En este caso, se proporciona el porcentaje de vóxeles con una atenuación por encima de -500 UH. En la **figura 17** se muestra la tabla de información general acerca de volúmenes y densidades que aporta el programa de reconstrucción.

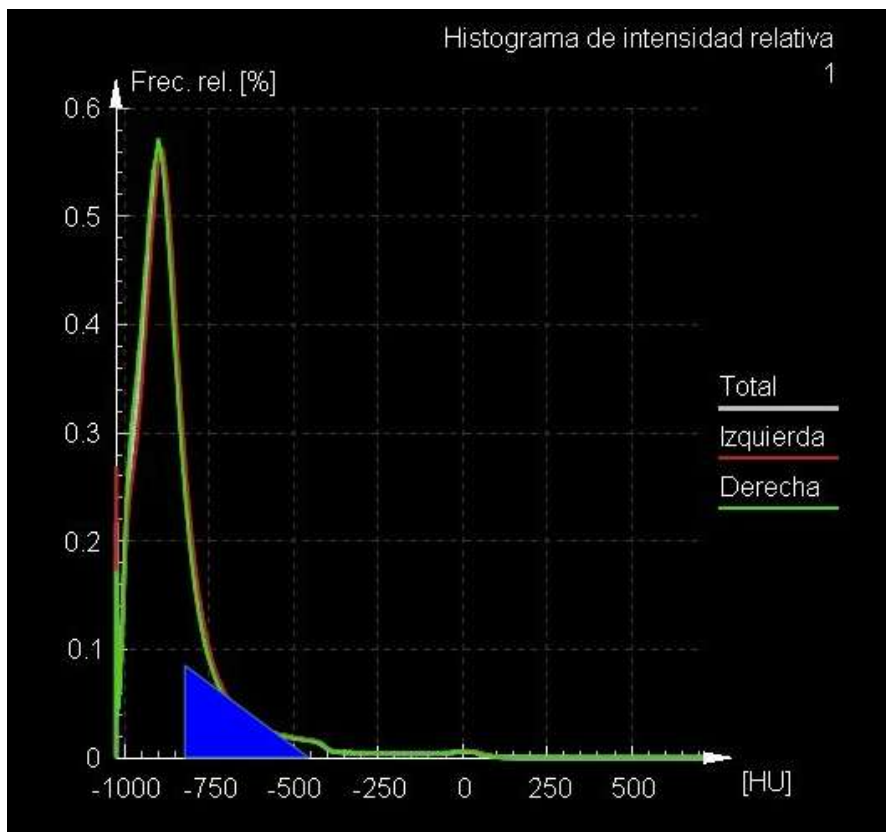
|               | Total | Izquierda | Derecha |
|---------------|-------|-----------|---------|
| Vol. [ml]     | 5914  | 2942      | 2972    |
| Vol. rel. [%] | 100.0 | 49.7      | 50.3    |
| MLD [HU]      | -886  | -892      | -880    |
| DE [HU]       | 163   | 156       | 169     |
| FWHM [HU]     | 56    | 59        | 54      |
| LAV [%]       | 47.5  | 49.0      | 46.0    |
| HAV [%]       | 1.3   | 1.2       | 1.5     |

**Figura 17.** Tabla de información volumétrica y de densidades

*b) Análisis por subrangos*

Indica el porcentaje de vóxeles entre los dos valores de UH utilizados para definir dicho rango. En definitiva, se trata del porcentaje de área bajo el histograma relativo (**Figuras 18, 19**). En la **figura 18** el área azul representa el subrango entre -800 y -500 UH, que en este caso corresponde al 5% del área total bajo el gráfico.

Utilizando este modo de análisis, se establecieron cuatro subrangos de valores de atenuación: de -1.000 a -951 UH se clasificó como subrango 1 (S1), de -950 a -901 UH como subrango 2 (S2), de -900 a -851 UH como subrango 3 (S3) y desde -850 a -801 UH como subrango 4 (S4). Se determinó el área relativa de pulmón que corresponde a cada subrango (**Figura 19**). En este ejemplo, el subrango entre -1000 y -950 UH supone el 38,9% del área pulmonar total.



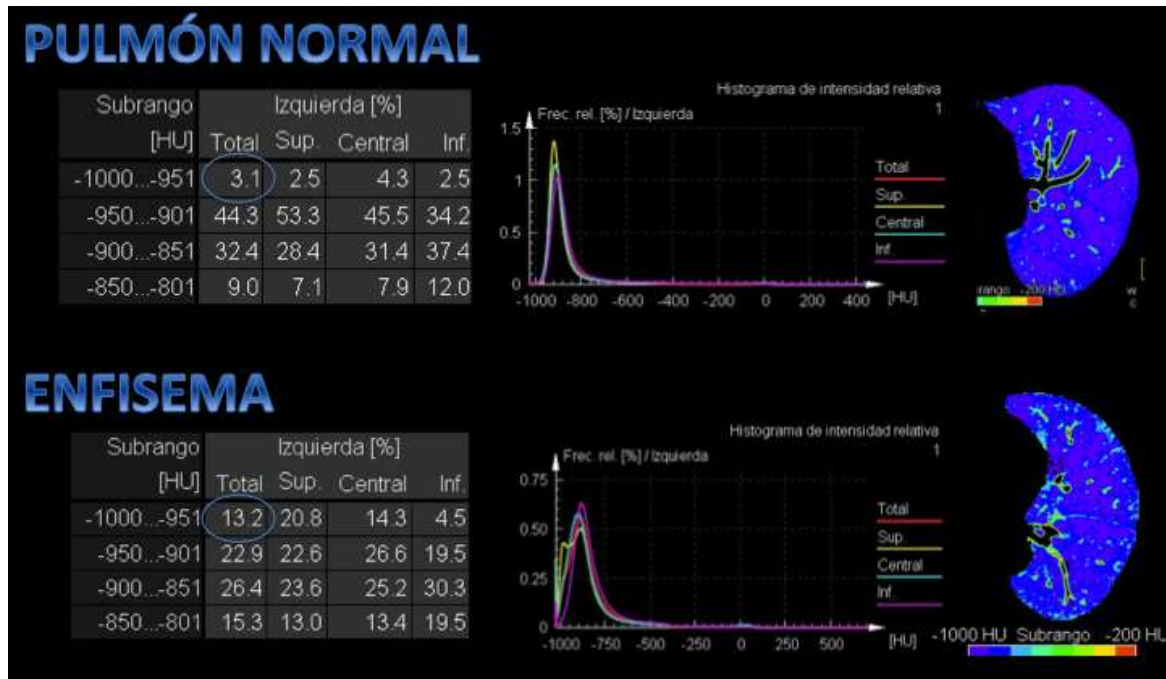
**Figura 18.** Representación del subrango entre -800 y -500 UH

| Subrango [HU] | Total [%] | Izquierda [%] | Derecha [%] |
|---------------|-----------|---------------|-------------|
| -1000...-951  | 38.9      | 40.1          | 37.7        |
| -950...-901   | 17.7      | 18.3          | 17.2        |
| -900...-851   | 11.4      | 10.9          | 11.9        |
| -850...-801   | 7.3       | 7.1           | 7.6         |

**Figura 19.** Distribución del área relativa global y de cada pulmón en los cuatro subrangos establecidos

En el enfisema pulmonar, predominan los subrangos correspondientes a los niveles de atenuación más bajos (**Figura 20**), que tendrán valores porcentuales incrementados. De hecho, la extensión del enfisema se mide frecuentemente con un subrango desde el

mínimo absoluto a un determinado valor de corte, que en nuestro caso se estableció en -950 UH.



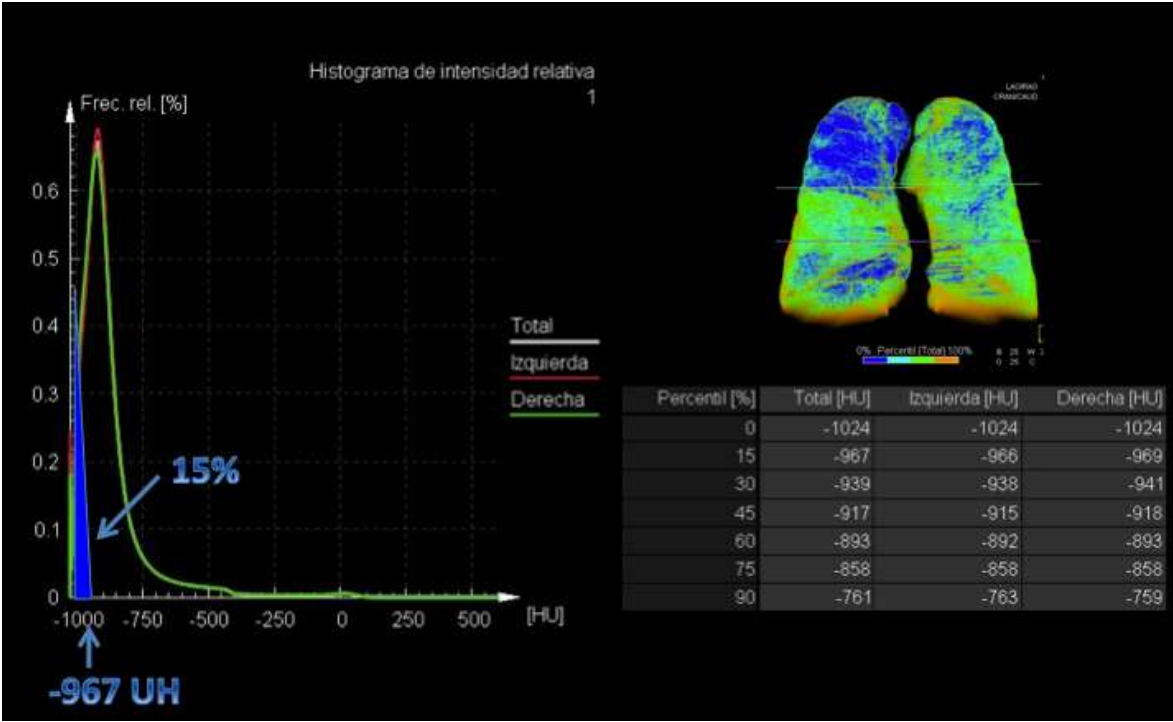
**Figura 20.** Comparación de la distribución por subrangos entre el pulmón de un sujeto normal y de un paciente con enfisema

### *c) Análisis por percentiles*

Es una forma de mostrar la distribución de los histogramas de frecuencia relativa, en la que cada percentil indica el mayor valor de atenuación de las densidades pulmonares inferiores al porcentaje correspondiente. En general, el percentil utilizado para definir enfisema es el percentil 15, que señala el valor de atenuación correspondiente al 15% inferior de todo el espectro medido (**Figura 21**). En los pacientes con enfisema, los percentiles tienen valores más bajos. En el ejemplo, el área azul representa el 15% menor de la distribución del histograma relativo de densidades



pulmonares, dado que corresponde a una densidad de -967 UH, que en este caso es el percentil 15.



**Figura 21.** Ejemplo del cálculo de percentiles en la TC de un paciente con enfisema.

*d) Índice de enfisema o bulla index*

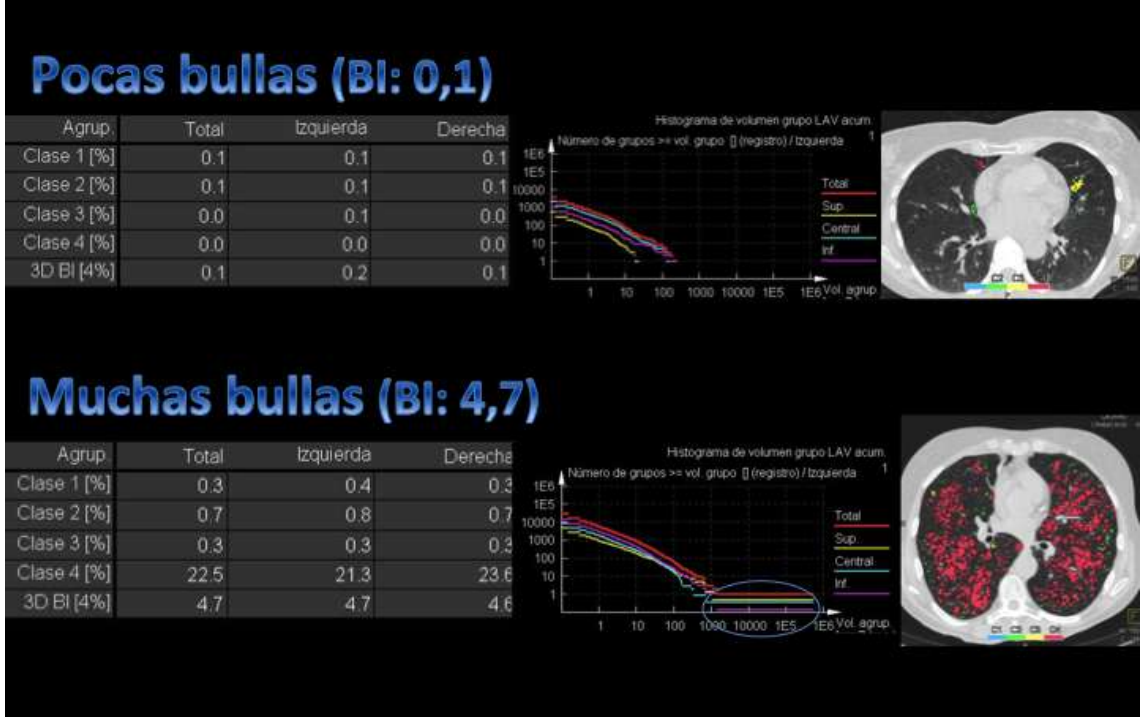
Una vez detectadas las áreas de baja densidad de atenuación, el software las clasifica de manera automática por grupos. Para este análisis, se considera que las bullas o agrupados de baja densidad ("LAV clusters") son volúmenes independientes de baja densidad (burbujas de aire), definidos por un umbral inferior a las -950 UH. A su vez, las áreas enfisematosas se clasifican por tamaño y se dividen en cuatro clases, que sumadas dan el índice de enfisema:

- CLASE 1, miden entre 2 y 8 mm<sup>3</sup>.
- CLASE 2, 8-65 mm<sup>3</sup>.
- CLASE 3, 65-120 mm<sup>3</sup>
- CLASE 4, mayores de 120 mm<sup>3</sup> .

En el grupo más pequeño (clase 1), se utilizó el límite inferior de 2 mm<sup>3</sup> para minimizar la influencia del ruido en la evaluación.

El software mide el porcentaje de volumen pulmonar que ocupa cada clase por separado y el valor medio de todas las clases se denomina índice de enfisema (BI, siglas en inglés de *Bulla Index*). El BI se calcula como una media ponderada, donde las bullas mayores cuentan mucho más que las pequeñas (el máximo valor del volumen de una clase que se tiene en cuenta en el cálculo está limitado al 4%). Oscila entre 0 y 10, donde 0 corresponde a cuando no se detectan bullas y 10 cuando existen muchas bullas de todas las clases.

El BI es un sistema de análisis de enfisema que permite una evaluación más exhaustiva, dado que se trata de un índice objetivo y fiable para cuantificar la destrucción del parénquima además de determinar su localización (**Figura 22**); en esta figura se compara el análisis del BI en un sujeto normal y en un paciente con enfisema. En este último caso alcanza un BI de 4,7, mostrando muchas bullas de gran tamaño, que suponen más de 100 mm<sup>3</sup> del volumen pulmonar.



**Figura 22.** Comparación de un análisis de *bulla index* entre un sujeto normal y un paciente con enfisema.



## **D. VARIABLES ANALIZADAS**

En cada paciente, se recogieron las siguientes variables:

- *Grupo* (EPOC / CONTROL)
- *Características antropométricas*: sexo (femenino/masculino), edad (años), peso (Kg), talla (cm), índice de masa corporal ( $\text{Kg/m}^2$ ), índice de masa grasa ( $\text{Kg/m}^2$ ), índice de masa magra ( $\text{Kg/m}^2$ ).
- *Hábito tabáquico* (Fumador activo/exfumador/no fumador), cigarrillos/día, paquetes x año.
- *Datos clínicos*: Índice de comorbilidad de Charlson; edad al diagnóstico de EPOC; tratamiento habitual (agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta, agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada, anticolinérgicos de acción corta, anticolinérgicos de acción prolongada, teofilinas, corticoides inhalados, corticoides sistémicos, inhibidores fosfodiesterasa-4, N-acetilcisteína [Sí/No], otros; exacerbaciones año previo; ingresos hospitalarios año previo; escala de disnea mMRC; gravedad GOLD (moderada/grave/muy grave); riesgo GOLD (A/B/C/D); índice BODE; índice ADO.
- *Cuestionarios*: cuestionario respiratorio St. George (síntomas, actividad, impacto, total), CAT, iPAQ.
- *Espirometría lenta y forzada*: VC (l), IC (l), FVC (l),  $\text{FEV}_1$  (l),  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ,  $\text{FEF}_{25-75\%}$  (l/s),  $\text{FEF}_{25\%}$  (l/s),  $\text{FEF}_{50\%}$  (l/s),  $\text{FEF}_{75\%}$  (l/s), pre- y post-broncodilatador.
- *Pletismografía*: FRC (l), TLC (l) y RV (l).
- *Capacidad de difusión*: DLCO (mmol/min/kPa), DLCO/VA (mmol/min/kPa/l)

- *Fuerza muscular:* P<sub>I</sub>max (kPa), fuerza en mano derecha e izquierda (Kg).
- *Gasometría arterial:* pH, PaO<sub>2</sub> (mmHg), PaCO<sub>2</sub> (mmHg), CO-Hb (%), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mEq/l), Hb (g/dl).
- *Prueba de la caminata de seis minutos:* Distancia recorrida, escala de Borg y SpO<sub>2</sub>, pre y post-caminata.
- *Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo:* V'E basal (L/min), EqCO<sub>2</sub> basal, V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> basal (%), SpO<sub>2</sub> basal (%), HR basal (min<sup>-1</sup>), V'O<sub>2</sub> basal (mL/min), RER basal, W pico (wat), V'E pico (L/min), BR (%), *f* pico (min<sup>-1</sup>), V<sub>T</sub> pico (mL), EqCO<sub>2</sub> pico, EqO<sub>2</sub> pico, V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> pico (%), SpO<sub>2</sub> pico (%), PaO<sub>2</sub> pico (mmHg), PaCO<sub>2</sub> pico (mmHg), P(A-a)O<sub>2</sub> pico (mmHg), HR pico (min<sup>-1</sup>), HRR (%), HR slope (1/mL/Kg), O<sub>2</sub>/HR pico (mL), V'O<sub>2</sub> pico (mL/min, % teórico, mL/min/Kg), V'O<sub>2</sub> slope (mL/min/wat), AT (% V'O<sub>2</sub> máximo). *Análisis intra-breath:* Potencia [W (wat)], volumen corriente [V<sub>T</sub> (l)], frecuencia respiratoria [BR], consumo de oxígeno [V'O<sub>2</sub> (ml/min)], volumen pulmonar tele-espiratorio [EELV (l)], volumen pulmonar tele-espiratorio normalizado para la capacidad pulmonar total [EELV/TLC (%)] y volumen pulmonar tele-inspiratorio [EILV (l)] en cada minuto del ejercicio. Cambio en EELV (l) y en EILV (l). Hiperinsuflación dinámica (SI/NO).
- *TCAR torácica:* todas las variables se recogen tanto en inspiración como en espiración, para ambos pulmones y para el pulmón izquierdo y el derecho de cada pulmón. Volumen pulmonar total (ml), % correspondiente al pulmón derecho e izquierdo, valor de atenuación media (UH), desviación estándar (UH), anchura a mitad de pico (FWMH) (UH), volumen de atenuación inferior (LAV o *Low Attenuation Level*) (%), volumen de atenuación superior (HAV o *High Attenuation Level*) (%), subrango -1000 a -951 (UH), subrango -950 a -

901 (UH), subrango -900 a -851 (UH), subrango -850 a -801 (UH), percentil 15 (UH), percentil 30 (UH), percentil 45 (UH), percentil 60 (UH), percentil 75 (UH), percentil 90 (UH), bullas clase 1 (%), bullas clase 2 (%), bullas clase 3 (%), bullas clase 4 (%), bulla index total (%).





## **E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se llevó a cabo mediante el programa "*Statistical Package for the Social Sciences*" versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos).

Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje y las cuantitativas como media  $\pm$  desviación estándar si seguían una distribución normal o como mediana (IQR o rango intercuartílico), si no se adaptaban a una distribución normal. El ajuste a la normalidad se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación entre grupos de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de la t-Student para datos independientes o el análisis de varianza con comparación múltiple de medias post-hoc con la prueba de Bonferroni. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante la prueba de la chi-cuadrado y la distribución binomial.

La relación entre variables se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson en un modelo bivalente. Aquellas variables que resultaron significativas fueron introducidas en modelos multivariantes de regresión lineal múltiple escalonada ("*stepwise*") o regresión logística múltiple.

Se consideró significación estadística una p menor de 0,05<sup>117</sup>.



## **IV. RESULTADOS**



## **A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO**

En función de la estimación del tamaño muestral, se seleccionaron 58 pacientes con EPOC y 25 sujetos como grupo control, cuyas principales características se muestran en las tablas 4-6. Ambos grupos resultaron homogéneos en sexo, edad, talla, peso e índices de masa corporal y masa libre de grasa (**Tabla 4**). Como consecuencia de los criterios de selección, los pacientes con EPOC eran fumadores o exfumadores, mientras que los sujetos control resultaron no fumadores (**Tabla 5**). A su vez, los pacientes con EPOC tenían más comorbilidad y peor calidad de vida relacionada con la salud que los sujetos control (**Tabla 6**).

**Tabla 4.** Comparación de las características generales entre el grupo de paciente EPOC y el grupo control

|                         | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|-------------------------|-------------------|----------------------|----------|
| Sexo                    |                   |                      | 0,437    |
| Mujeres, n (%)          | 19 (33%)          | 7 (28%)              |          |
| Hombres, n (%)          | 39 (67%)          | 18 (72%)             |          |
| Edad, años              | 62 ± 10           | 59 ± 8               | 0,148    |
| Talla, cm               | 167 ± 7           | 170 ± 8              | 0,083    |
| Peso, Kg                | 75 ± 13           | 77 ± 14              | 0,546    |
| BMI, Kg/m <sup>2</sup>  | 26,8 ± 4          | 26,4 ± 3,4           | 0,614    |
| FFMI, Kg/m <sup>2</sup> | 17,7 ± 2,9        | 18,4 ± 2,8           | 0,306    |

Abreviaturas: BMI=índice de masa corporal; FFMI=índice de masa corporal libre de grasa.

**Tabla 5.** Valoración del tabaquismo comparando la población EPOC con el grupo control

|                 | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|-----------------|-------------------|----------------------|----------|
| Tabaquismo      |                   |                      | -        |
| Exfumador       | 33 (57%)          | -                    |          |
| Fumador activo  | 25 (43%)          | -                    |          |
| Cigarrillos/día | 21 ± 11           | 15 ± 6               | 0,037    |
| Paquetes x año  | 47 ± 33           | 23 ± 11              | 0,001    |

**Tabla 6.** Comparación de la comorbilidad y calidad de vida relacionada con la salud entre el grupo control y los pacientes EPOC

|                                    | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|------------------------------------|-------------------|----------------------|----------|
| Índice de comorbilidad de Charlson | 1,62 ± 1,32       | 0,04 ± 0,2           | <0,001   |
| Hipertensión, n (%)                | 22 (38%)          | 4 (16%)              | 0,040    |
| Síndrome metabólico, n (%)         | 5 (9%)            | 0                    | 0,158    |
| SGRQ síntomas                      | 36 ± 20           | 8 ± 11               | <0,001   |
| SGRQ actividad                     | 47 ± 25           | 7 ± 13               | <0,001   |
| SGRQ impacto                       | 37 ± 16           | 22 ± 8               | <0,001   |
| SGRQ total                         | 40 ± 16           | 15 ± 8               | <0,001   |

Abreviaturas: SGRQ= *Saint George's Respiratory Questionnaire*.

De forma más específica, entre los pacientes con EPOC predominaba la limitación moderada al flujo aéreo, aunque hasta un 40% alcanzaba el grupo D de riesgo GOLD (**Tabla 7**). En las **tablas 7 y 8** se reflejan las principales características clínicas de estos pacientes, así como su tratamiento habitual, en el que predomina el uso de anticolinérgicos de acción prolongada, agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga y corticosteroides inhalados.

**Tabla 7.** Principales características clínicas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

|  |                         |                |
|--|-------------------------|----------------|
| Gravedad de la limitación al flujo aéreo |                         |                |
|  | Moderada, n (%)         | 39 (67%)       |
|  | Grave, n (%)            | 17 (29%)       |
|  | Muy grave, n (%)        | 2 (3%)         |
| Grupos de riesgo GOLD                    |                         |                |
|  | Grupo A, n (%)          | 15 (26%)       |
|  | Grupo B, n (%)          | 16 (27%)       |
|  | Grupo C, n (%)          | 4 (7%)         |
|  | Grupo D, n (%)          | 23 (40%)       |
| Tiempo desde el diagnóstico, años        |                         | 6 $\pm$ 7      |
| Nº ciclos antibióticos en año previo     |                         | 0,8 $\pm$ 0,9  |
| Nº ciclos corticoides en año previo      |                         | 0,3 $\pm$ 0,6  |
| Nº ingresos hospitalarios en año previo  |                         | 0,08 $\pm$ 0,2 |
| Puntuación escala de disnea mMRC         |                         | 1 $\pm$ 1      |
| Puntuación CAT                           |                         | 13 $\pm$ 7     |
| Índice ADO                               |                         | 3 $\pm$ 1      |
| Índice BODE                              |                         | 2 $\pm$ 1      |
|  | Cuartil 1 (0-2), n (%)  | 39 (70%)       |
|  | Cuartil 2 (3-4), n (%)  | 16 (28%)       |
|  | Cuartil 3 (5-6), n (%)  | 1 (2%)         |
|  | Cuartil 4 (7-10), n (%) | 0              |

Abreviaturas: GOLD=*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; mMRC=*Medical Research Council* modificada; CAT=cuestionario *COPD Assessment Test*; ADO=índice que combina edad, disnea y obstrucción al flujo aéreo; BODE=índice multidimensional que combina obstrucción al flujo aéreo, índice de masa corporal, disnea y capacidad de ejercicio.

**Tabla 8.** Fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento basal de los pacientes con EPOC

| <b>Principio activo</b>      | <b>N (%)</b> |
|------------------------------|--------------|
| SABA, n (%)                  | 22 (38%)     |
| SAMA, n (%)                  | 2 (3%)       |
| LAMA, n (%)                  | 45 (77%)     |
| LABA, n (%)                  | 33 (57%)     |
| Corticoides inhalados, n (%) | 35 (60%)     |
| Antioxidantes, n (%)         | 5 (8%)       |
| Diuréticos, n (%)            | 4 (7%)       |
| IECA, n (%)                  | 5 (8%)       |
| Betabloqueantes, n (%)       | 2 (3%)       |
| OCD, n (%)                   | 0            |
| VNI domiciliaria, n (%)      | 0            |

Abreviaturas: SABA=agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta; SAMA=antagonistas muscarínicos de acción corta; LAMA=antagonistas muscarínicos de acción larga; LABA=agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga; IECA=inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; OCD=oxigenoterapia domiciliaria; VNI=ventilación no invasiva.



Como era de esperar, se registraron diferencias en la función pulmonar y tolerancia al ejercicio entre los dos grupos del estudio (**Tablas 9-13**). Además de la limitación de los volúmenes pulmonares dinámicos, los pacientes con EPOC presentaban mayores volúmenes pulmonares estáticos y menores capacidad de difusión pulmonar y presión arterial de oxígeno que los sujetos control (**Tabla 10**). Sin embargo, no se detectaron diferencias en ambos grupos en la fuerza muscular respiratoria o de miembros superiores.

**Tabla 9.** Comparación de los parámetros espirométricos entre los dos grupos del estudio

|   | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|---|-------------------|----------------------|----------|
| IC pre-Bd, l                            | 2,18 ± 0,47       | 3,23 ± 0,71          | 0,003    |
| IC pre-Bd, %pred                        | 92 ± 15           | 112 ± 24             | 0,042    |
| FVC pre-Bd, l                           | 2,87 ± 0,77       | 4,45 ± 0,95          | 0,001    |
| FVC pre-Bd, %pred                       | 80 ± 8            | 113 ± 14             | <0,001   |
| FEV <sub>1</sub> pre-Bd, l              | 1,39 ± 0,46       | 3,56 ± 0,72          | <0,001   |
| FEV <sub>1</sub> pre-Bd, %pred          | 48 ± 13           | 112 ± 13             | <0,001   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC pre-Bd            | 0,50 ± 0,13       | 0,80 ± 0,04          | <0,001   |
| IC post-Bd, l                           | 2,26 ± 0,69       | 3,20 ± 0,73          | <0,001   |
| IC post-Bd, %pred                       | 91 ± 20           | 113 ± 23             | <0,001   |
| FVC post-Bd, l                          | 2,96 ± 0,82       | 4,38 ± 0,93          | <0,001   |
| FVC post-Bd, %pred                      | 86 ± 18           | 114 ± 14             | <0,001   |
| FEV <sub>1</sub> post-Bd, l             | 1,46 ± 0,48       | 3,48 ± 0,73          | <0,001   |
| FEV <sub>1</sub> post-Bd, %pred         | 53 ± 15           | 111 ± 13             | <0,001   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC post-Bd           | 0,50 ± 0,10       | 0,80 ± 0,48          | <0,001   |
| Prueba de broncodilatadores positiva, % | 43%               | 0%                   | 0,009    |

Abreviaturas: IC= capacidad inspiratoria; Bd=broncodilatador; pred=predicho; FVC=capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

**Tabla 10.** Comparación de los volúmenes pulmonares, capacidad de difusión, fuerza muscular y gases arteriales obtenidos en los dos grupos del estudio

|                                       | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------|----------|
| TLC, l                                | 6,62 ± 1,28       | 6,66 ± 1,20          | 0,887    |
| TLC, %pred                            | 115 ± 15          | 106 ± 10             | 0,003    |
| RV, l                                 | 3,32 ± 0,93       | 2,05 ± 0,42          | <0,001   |
| RV, %pred                             | 154 ± 42          | 97 ± 15              | <0,001   |
| FRC, l                                | 5,28 ± 6,14       | 3,54 ± 0,74          | 0,039    |
| FRC, %pred                            | 142 ± 28          | 109 ± 18             | <0,001   |
| RV/TLC                                | 0,50 ± 0,10       | 0,31 ± 0,05          | <0,001   |
| FRC/TLC                               | 0,84 ± 1,28       | 0,53 ± 0,06          | 0,074    |
| DLCO, mmol/min/kPa                    | 5,6 ± 1,7         | 9,0 ± 2,2            | <0,001   |
| DLCO, %pred                           | 70 ± 19           | 96 ± 14              | <0,001   |
| KCO, mmol/min/kPa                     | 1,2 ± 0,3         | 1,5 ± 0,3            | <0,001   |
| KCO, %pred                            | 85 ± 25           | 99 ± 16              | 0,003    |
| PI <sub>max</sub> , kPa               | 7,3 ± 2,3         | 7,8 ± 1,7            | 0,274    |
| PI <sub>max</sub> , %pred             | 82 ± 25           | 89 ± 25              | 0,279    |
| Fuerza mano derecha, Kg               | 35 ± 9            | 37 ± 10              | 0,462    |
| Fuerza mano izqda, Kg                 | 33 ± 9            | 35 ± 10              | 0,355    |
| pH                                    | 7,43 ± 0,03       | 7,43 ± 0,10          | 0,993    |
| PaO <sub>2</sub> , mmHg               | 68,4 ± 9,3        | 80,7 ± 10,1          | 0,032    |
| PaCO <sub>2</sub> , mmHg              | 38,7 ± 3,6        | 37,2 ± 1,1           | 0,048    |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mEq/l | 25,4 ± 2,2        | 24,5 ± 1,0           | 0,166    |
| COHb, %                               | 4,5 ± 14,3        | 2,2 ± 0,8            | 0,328    |
| Hb, g/dl                              | 14,9 ± 1,6        | 15,9 ± 1,0           | 0,108    |

Abreviaturas: TLC=capacidad pulmonar total; pred=predicho; RV=volumen residual; FRC=capacidad residual funcional; DLCO=capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; KCO=constante de difusión de monóxido de carbono; PI<sub>max</sub>=presión inspiratoria máxima; PaO<sub>2</sub>=presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PaCO<sub>2</sub>= presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=bicarbonato; COHb=carboxihemoglobina; Hb=hemoglobina.

De igual modo, los pacientes con EPOC tenían una menor tolerancia al ejercicio que los sujetos control, identificada tanto mediante la prueba de la caminata de seis minutos (**Tabla 11**) como en la respuesta a la prueba de ejercicio progresivo (**Tabla 12**). Durante la prueba de los seis minutos, los enfermos con EPOC alcanzaban una menor distancia recorrida y experimentaban un incremento de la disnea y una disminución de la saturación de oxihemoglobina más acusados. A su vez, en la prueba de ejercicio progresivo, se evidenciaba una menor capacidad de ejercicio, con diferencias significativas en las respuestas ventilatoria y cardiocirculatoria (**Tabla 12**), así como en la percepción de disnea (**Tabla 13**). Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en la respuesta metabólica al ejercicio.

Por último, el nivel de actividad física declarado por los sujetos tampoco alcanzó diferencias significativas entre los dos grupos del estudio (**Tabla 14**).

**Tabla 11.** Comparación de la tolerancia al ejercicio mediante la prueba de la marcha de seis minutos en los dos grupos del estudio

|                             | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|----------|
| Distancia recorrida, m      | 421 ± 90          | 517 ± 78             | <0,001   |
| Cambio Borg                 | 2,4 ± 1,8         | 1,1 ± 1,2            | 0,002    |
| Cambio Borg/100m            | 0,6 ± 0,5         | 0,2 ± 0,2            | <0,001   |
| Cambio SpO <sub>2</sub> , % | -5,6 ± 5,1        | -1,4 ± 2,1           | <0,001   |

Abreviaturas: SpO<sub>2</sub>=saturación arterial de oxihemoglobina medida por pulsioximetría.

**Tabla 12.** Comparación de la respuesta al ejercicio entre los dos grupos del estudio.

|   | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>P</b> |
|---|-------------------|----------------------|----------|
| W pico, w                                 | 89 ± 27           | 139 ± 43             | <0,001   |
| V <sub>E</sub> pico, l/min                | 43,1 ± 13,2       | 63,9 ± 22,1          | <0,001   |
| BR, %                                     | 34,9 ± 25,9       | 47,4 ± 11,8          | 0,025    |
| V <sub>T</sub> pico, l                    | 1,29 ± 0,43       | 2,10 ± 0,65          | <0,001   |
| f <sub>pico</sub> , min <sup>-1</sup>     | 34 ± 7            | 30 ± 6               | 0,012    |
| EqCO <sub>2</sub> pico                    | 32,8 ± 5,5        | 30,1 ± 4,1           | 0,018    |
| EqO <sub>2</sub> pico                     | 33,8 ± 6,6        | 34,9 ± 5,4           | 0,448    |
| V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> pico, %    | 24 ± 9            | 16 ± 7               | <0,001   |
| SpO <sub>2</sub> pico, %                  | 93 ± 13           | 98 ± 4               | 0,061    |
| HR pico, min <sup>-1</sup>                | 126 ± 19          | 147 ± 24             | <0,001   |
| HRR pico, min <sup>-1</sup>               | 33 ± 18           | 21 ± 18              | 0,009    |
| HR <i>slope</i> , 1/kg/min                | 9,1 ± 5,5         | 7,0 ± 1,8            | 0,011    |
| Pulso O <sub>2</sub> pico, ml             | 9,2 ± 2,4         | 11,9 ± 3,8           | <0,001   |
| V' O <sub>2</sub> pico, ml/min            | 1151 ± 326        | 1742 ± 625           | <0,001   |
| V' O <sub>2</sub> pico, ml/Kg/min         | 15,7 ± 4,1        | 22,5 ± 7,1           | <0,001   |
| V' O <sub>2</sub> pico, %pred             | 68 ± 16           | 86 ± 16              | <0,001   |
| V' O <sub>2</sub> <i>slope</i> , ml/min/w | 9,9 ± 2,4         | 10,7 ± 2,2           | 0,182    |
| AT, %V' O <sub>2</sub> máx                | 55 ± 17           | 53 ± 15              | 0,602    |

Abreviaturas: W=carga de trabajo; V<sub>E</sub>=ventilación minuto; BR=reserva ventilatoria; V<sub>T</sub>=volumen corriente; f=frecuencia respiratoria; EqCO<sub>2</sub>=equivalente ventilatorio de CO<sub>2</sub>; EqO<sub>2</sub>=equivalente ventilatorio de oxígeno; V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>=relación espacio muerto/volumen corriente; SpO<sub>2</sub>=saturación de oxihemoglobina por pulsioxímetro; HR=frecuencia cardíaca; HRR=reserva cardíaca; HR *slope*=pendiente de respuesta cardiovascular al ejercicio; V' O<sub>2</sub>=consumo de oxígeno; V' O<sub>2</sub> *slope*=eficacia energética; AT=umbral anaeróbico.

**Tabla 13.** Percepción de la disnea durante el ejercicio en el grupo control y en los pacientes con EPOC

|  | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|--|-------------------|----------------------|----------|
| Pendiente Borg/V' O <sub>2</sub> , 1/ml/min/kg | 0,57 ± 0,46       | 0,36 ± 0,20          | 0,006    |
| Umbral de disnea, ml/min/Kg                    | -2,0 ± 2,0        | -1,8 ± 1,0           | 0,767    |
| Carga máxima disnea                            | 5,7 ± 2,7         | 5,1 ± 2,1            | 0,319    |

Abreviatura: V' O<sub>2</sub>=consumo de oxígeno.

**Tabla 14.** Comparación de la actividad física cotidiana entre el grupo control y los pacientes con EPOC

|                                 | Grupo EPOC  | Grupo control | p     |
|---------------------------------|-------------|---------------|-------|
| Nivel de actividad física       |             |               | 0,727 |
| Bajo, n (%)                     | 10 (18%)    | 4 (18%)       |       |
| Moderado, n (%)                 | 25 (45%)    | 8 (36%)       |       |
| Alto, n (%)                     | 20 (36%)    | 10 (45%)      |       |
| Actividad vigorosa, METs/semana | 652 ± 1551  | 1067 ± 1679   | 0,325 |
| Actividad moderada, METs/semana | 1244 ± 2192 | 1588 ± 2801   | 0,610 |
| Caminar, METs/semana            | 1680 ± 1617 | 1396 ± 1364   | 0,440 |
| Sentado, min/día                | 337 ± 198   | 328 ± 226     | 0,876 |
| Actividad total, METs/semana    | 3787 ± 3591 | 4244 ± 4277   | 0,669 |

Abreviaturas: METs=unidad de medida del índice metabólico.



## **B. ATENUACIÓN PULMONAR EN LOS PACIENTES CON EPOC Y LOS SUJETOS CONTROL**

### **1. Comparación entre ambos grupos**

Las tablas 15-18 presentan las distintas variables de atenuación pulmonar evaluadas en los sujetos de estudio. En las medidas realizadas en inspiración, los pacientes con EPOC alcanzaban una menor atenuación pulmonar media, con un mayor valor del área de baja atenuación y del subrango 1 (-1.000 a -951 UH), mientras que el percentil 15 correspondía a una menor atenuación pulmonar que en los sujetos control (**Tabla 15**) (**Figuras 23-25**).

**Tabla 15.** Comparación de los parámetros globales en inspiración entre los dos grupos del estudio

|                | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|----------------|-------------------|----------------------|----------|
| VPT insp (ml)  | 6102 ± 1348       | 5991 ± 1153          | 0,738    |
| MLD insp (UH)  | -859 ± 24         | -848 ± 19            | 0,045    |
| DE insp (UH)   | 134 ± 42          | 135 ± 6              | 0,889    |
| FWHM insp (UH) | 99 ± 21           | 83 ± 12              | 0,001    |
| LAV insp (%)   | 14,5 ± 10,7       | 4,4 ± 3,7            | <0,001   |
| HAV insp (%)   | 1,2 ± 0,3         | 1,2 ± 0,2            | 0,983    |
| S1 insp (%)    | 13,1 ± 9,0        | 4,1 ± 3,6            | <0,001   |
| S2 insp (%)    | 33,1 ± 9,6        | 33,8 ± 11,2          | 0,794    |
| S3 insp (%)    | 26,6 ± 6,8        | 34,4 ± 5,6           | <0,001   |
| S4 insp (%)    | 11,6 ± 5,4        | 13,6 ± 5,8           | 0,190    |
| P15 insp (UH)  | -942 ± 24         | -923 ± 34            | 0,021    |
| P30 insp (UH)  | -920 ± 26         | -930 ± 35            | 0,050    |
| P45 insp (UH)  | -893 ± 50         | -889 ± 41            | 0,721    |
| P60 insp (UH)  | -877 ± 30         | -862 ± 39            | 0,129    |
| P75 insp (UH)  | -842 ± 37         | -829 ± 48            | 0,268    |
| P90 insp (UH)  | -722 ± 108        | -727 ± 65            | 0,795    |

Abreviaturas: VPT=volumen pulmonar total; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; DE=desviación estándar; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("*Full Width at Half Maximum*"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

Las medidas obtenidas en espiración mostraron mayores diferencias entre los dos grupos de sujetos (**Tabla 16**). Con respecto al grupo control, en los pacientes con EPOC se registraba un mayor volumen pulmonar total y áreas de baja atenuación, mientras que tenían una menor atenuación pulmonar media y menos áreas de alta atenuación (**Figuras 23, 24**). A su vez, alcanzaban mayores porcentajes de atenuación en los subrangos más bajos (**Figura 25**) y una menor atenuación en todos los percentiles evaluados (**Figura 26**).

Las diferencias entre inspiración-espiración reflejaron estas mismas diferencias (**Tabla 17**).

**Tabla 16.** Comparación de los parámetros globales en espiración entre los dos grupos del estudio

|               | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|---------------|-------------------|----------------------|----------|
| VPT esp (ml)  | 4525 ± 1171       | 3203 ± 842           | <0,001   |
| MLD esp (UH)  | -804 ± 48         | -710 ± 55            | <0,001   |
| DE esp (UH)   | 159 ± 15          | 170 ± 13             | 0,004    |
| FWHM esp (UH) | 135 ± 32          | 176 ± 59             | <0,001   |
| LAV esp (%)   | 8,3 ± 9,2         | 0,6 ± 1,0            | <0,001   |
| HAV esp (%)   | 1,8 ± 0,6         | 2,7 ± 0,8            | <0,001   |
| S1 esp (%)    | 7,1 ± 7,5         | 0,5 ± 0,7            | <0,001   |
| S2 esp (%)    | 17,8 ± 9,9        | 3,5 ± 3,7            | <0,001   |
| S3 esp (%)    | 23,9 ± 7,9        | 13,9 ± 10,1          | <0,001   |
| S4 esp (%)    | 18,2 ± 5,6        | 19,5 ± 6,4           | 0,440    |
| P15 esp (UH)  | -916 ± 41         | -849 ± 39            | <0,001   |
| P30 esp (UH)  | -886 ± 43         | -815 ± 48            | <0,001   |
| P45 esp (UH)  | -860 ± 46         | -778 ± 60            | <0,001   |
| P60 esp (UH)  | -828 ± 49         | -731 ± 75            | <0,001   |
| P75 esp (UH)  | -780 ± 57         | -662 ± 90            | <0,001   |
| P90 esp (UH)  | -643 ± 77         | -518 ± 97            | <0,001   |

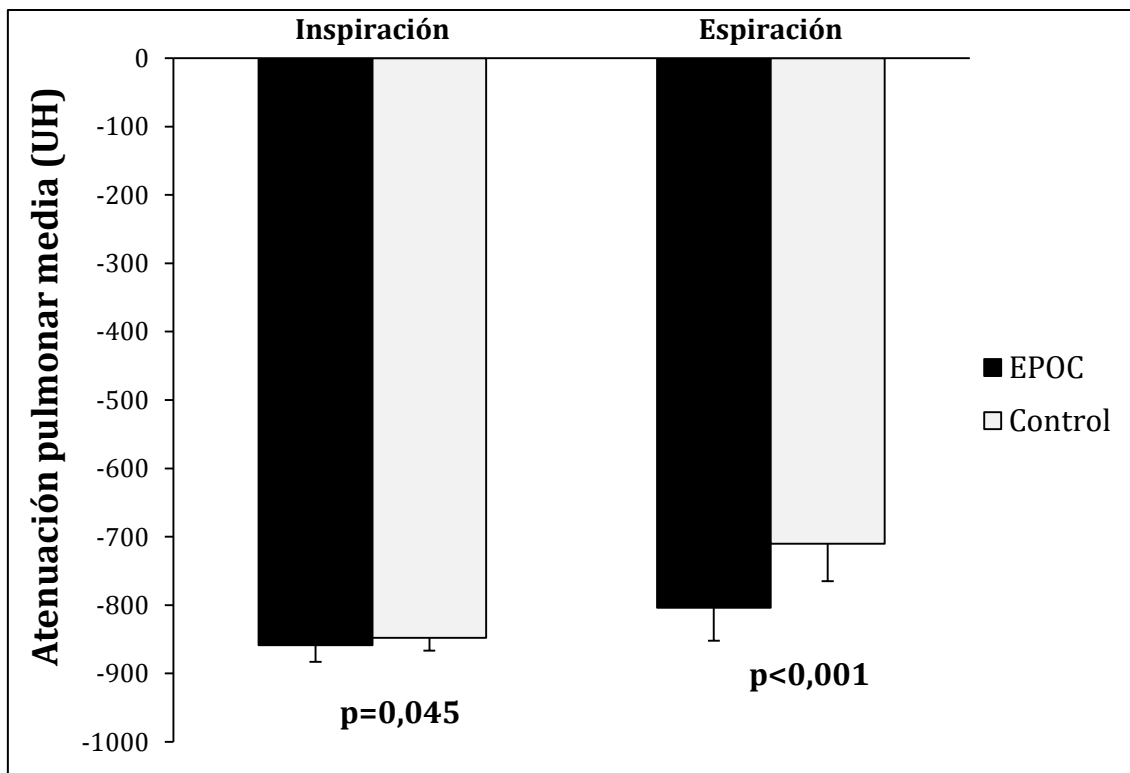
Abreviaturas: VPT=volumen pulmonar total; esp=espiración; MLD=densidad pulmonar media; DE=desviación estándar; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("*Full Width at Half Maximum*"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).



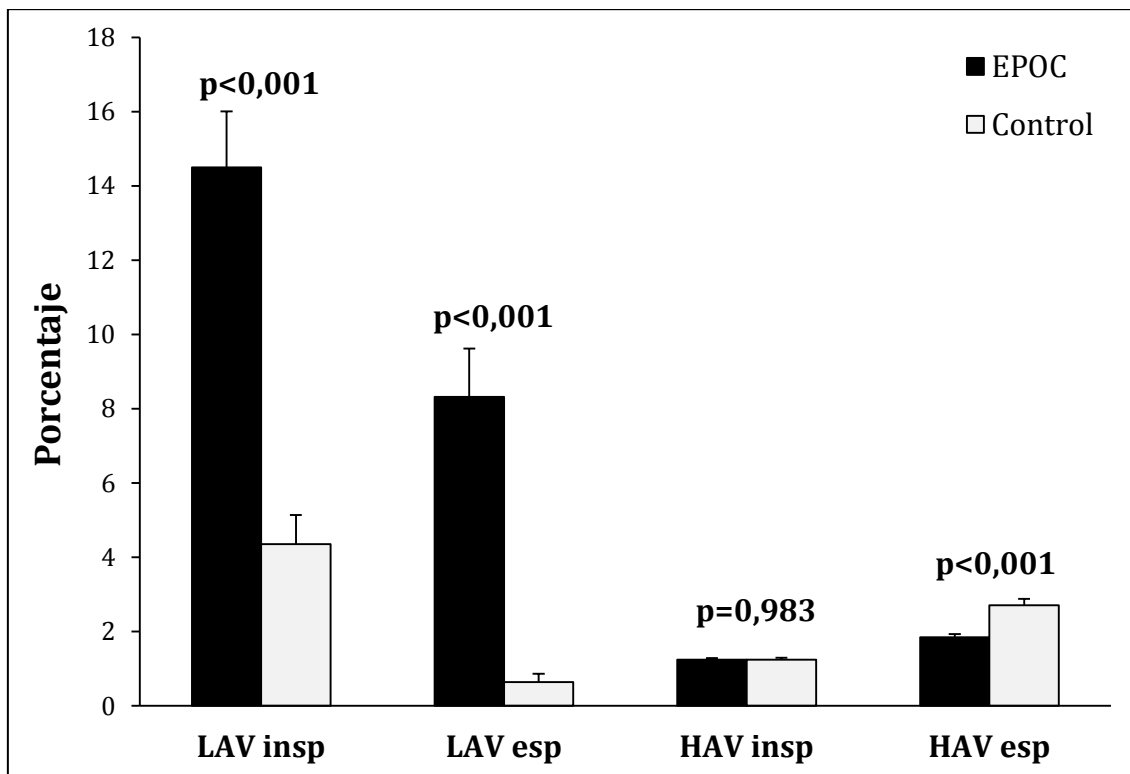
**Tabla 17.** Comparación de las diferencias entre inspiración y espiración en los parámetros evaluados en los dos grupos del estudio

|                    | <b>Grupo EPOC</b> | <b>Grupo control</b> | <b>p</b> |
|--------------------|-------------------|----------------------|----------|
| VPT insp-esp (ml)  | 1576 ± 1083       | 2787,1 ± 688,5       | <0,001   |
| MLD insp-esp (UH)  | -54,9 ± 42,4      | -93,4 ± 51,6         | <0,001   |
| FWHM insp-esp (UH) | -36,1 ± 27,6      | 176 ± 59             | <0,001   |
| LAV insp-esp (%)   | 6,1 ± 5           | 3,7 ± 3,8            | <0,001   |
| HAV insp-esp (%)   | -0,6 ± 0,5        | -1,4 ± 0,6           | <0,001   |
| S1 insp-esp (%)    | 5,9 ± 4,5         | 3,6 ± 3,6            | <0,001   |
| S2 insp-esp (%)    | 15,2 ± 11,2       | 30,2 ± 9,5           | <0,001   |
| S3 insp-esp (%)    | 2,7 ± 11,4        | 20,5 ± 13,7          | <0,001   |
| S4 insp-esp (%)    | -6,6 ± 5,4        | -5,9 ± 11,5          | 0,440    |
| P15 insp-esp (UH)  | -26,6 ± 29,3      | -74,0 ± 54,1         | <0,001   |
| P30 insp-esp (UH)  | -33,7 ± 34,7      | -88,4 ± 62,5         | <0,001   |
| P45 insp-esp (UH)  | -33,2 ± 69,1      | -110,1 ± 78,6        | <0,001   |
| P60 insp-esp (UH)  | -48,5 ± 47,7      | -131,7 ± 87          | <0,001   |
| P75 insp-esp (UH)  | -62,1 ± 60,8      | -167,3 ± 106,4       | <0,001   |
| P90 insp-esp (UH)  | -78,7 ± 129,5     | -209,4 ± 123,6       | <0,001   |

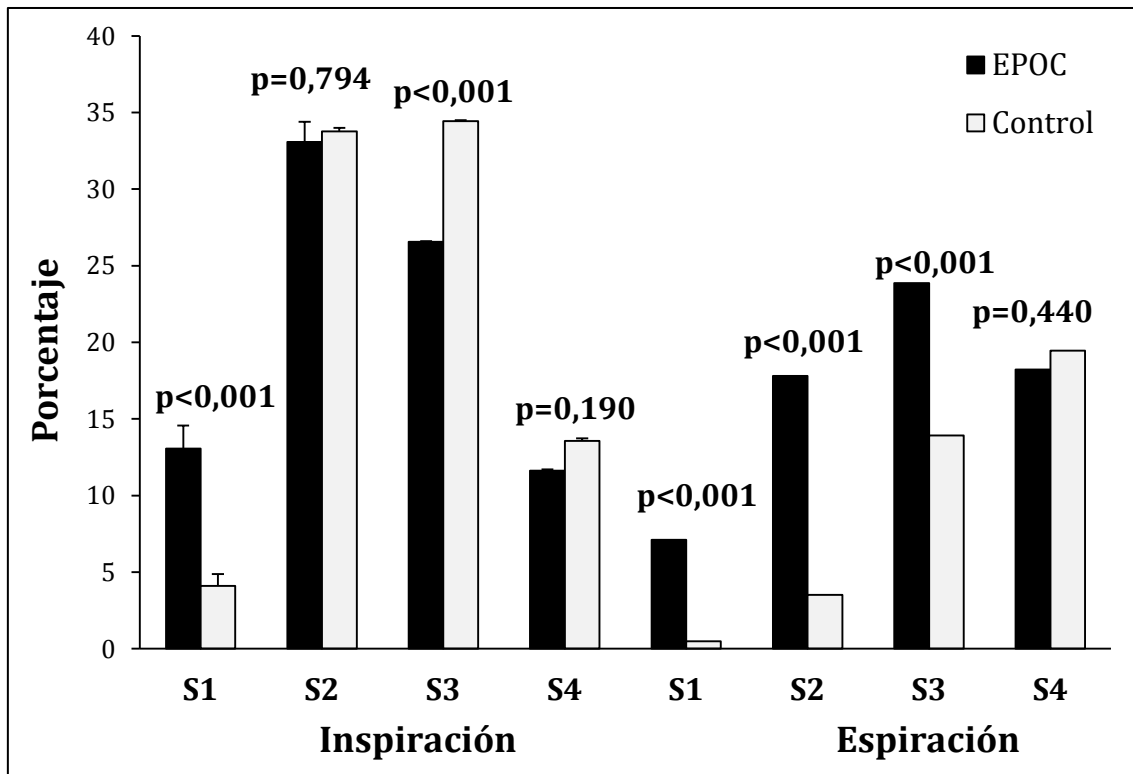
Abreviaturas: VPT=volumen pulmonar total; insp-esp=diferencia inspiración-espiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("*Full Width at Half Maximum*"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).



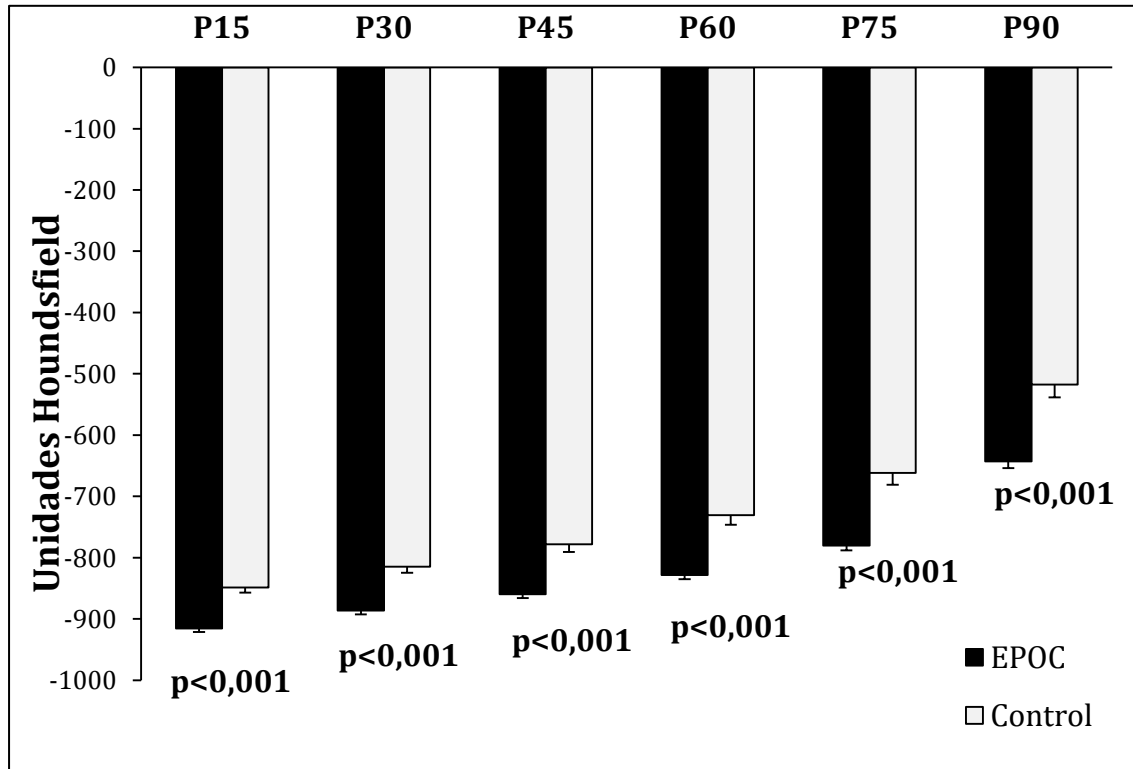
**Figura 23.** Comparación de las atenuaciones pulmonares medias en inspiración y espiración en los pacientes con EPOC y en el grupo control. Las barras de error corresponden al error estándar de la media.



**Figura 24.** Comparación de las áreas de baja y alta atenuación (LAV y HAV, respectivamente), en inspiración y espiración, en los pacientes con EPOC y en el grupo control. Las barras de error corresponden al error estándar de la media.



**Figura 25.** Comparación de los porcentajes de cada subrango de atenuación entre los pacientes con EPOC y en el grupo control. Las barras de error corresponden al error estándar de la media.



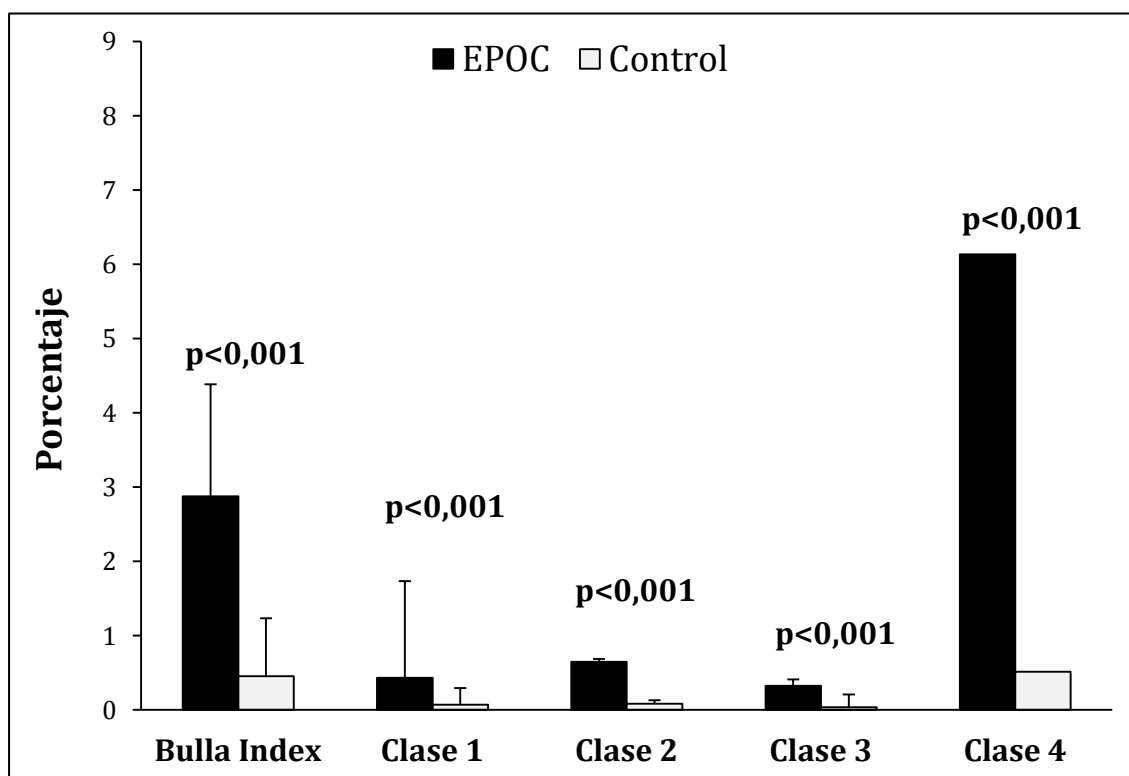
**Figura 26.** Comparación de los percentiles de atenuación pulmonar en espiración entre los pacientes con EPOC y en el grupo control. Las barras de error corresponden al error estándar de la media.

Por último, los pacientes con EPOC alcanzaban puntuaciones más elevadas en el índice de bullas ("bulla index"), así como en los porcentajes de bullas de todos los tamaños (**Tabla 18**) (**Figura 27**).

**Tabla 18.** Comparación del índice de bullas ("bulla index") y de sus porcentajes en los dos grupos del estudio

|                                   | Grupo EPOC | Grupo control | p      |
|-----------------------------------|------------|---------------|--------|
| 3D <i>Bulla Index</i>             | 2,8 ± 1,9  | 0,4 ± 0,9     | <0,001 |
| Clase 1 (2-8 mm <sup>3</sup> )    | 0,4 ± 0,2  | 0,1 ± 0,1     | <0,001 |
| Clase 2 (8-65 mm <sup>3</sup> )   | 0,6 ± 0,3  | 0,1 ± 0,1     | <0,001 |
| Clase 3 (65-120 mm <sup>3</sup> ) | 0,3 ± 0,3  | 0,1 ± 0,1     | <0,001 |
| Clase 4 (>120 mm <sup>3</sup> )   | 6,1 ± 9,9  | 0,5 ± 2,1     | <0,001 |

Abreviaturas: 3D Bulla Index=índice de bullas tridimensional.



**Figura 27.** Comparación del *bulla index* y de las clases de bullas entre los pacientes con EPOC y el grupo control. Las barras de error corresponden al error estándar de la media.

## 2. Identificación de los parámetros discriminantes de EPOC frente a los sujetos control

De los distintos parámetros de atenuación pulmonar evaluados, los modelos de regresión logística múltiple seleccionaron aquellos que se relacionaban de forma independiente con un diagnóstico de EPOC. En inspiración, la atenuación pulmonar media y el área de baja atenuación se relacionaban independientemente con la presencia de EPOC ( $r^2=0,531$ ) (**tabla 19**), mientras que en espiración sólo lo hacía la atenuación pulmonar media ( $r^2=0,548$ ) (**tabla 20**). Al analizar globalmente la atenuación en inspiración y espiración, se retuvieron como determinantes independientes de EPOC la atenuación pulmonar media en inspiración, el área de baja atenuación en inspiración y la diferencia de la atenuación pulmonar media entre inspiración y espiración ( $r^2=0,703$ ) (**Tabla 20**).

Con respecto a los subrangos, el mejor discriminante de EPOC en inspiración fue el subrango 1 (-1.000 a -951 UH) ( $r^2=0,418$ ) (**Tabla 22**), mientras que en espiración fue el subrango 2 (-950 a -901 UH) ( $r^2=0,598$ ) (**Tabla 23**). Evaluados globalmente, se retuvieron como discriminantes independientes el subrango 2 en espiración y la diferencia del subrango 2 entre inspiración y espiración ( $r^2=0,660$ ) (**Tabla 23**).

Del análisis de percentiles, los percentiles 15 y 30 en inspiración se relacionaron independientemente con el diagnóstico de EPOC ( $r^2=0,260$ ) (**Tabla 25**), así como el percentil 75 en espiración ( $r^2=0,493$ ) (**Tabla 26**), que se mantuvo como único determinante independiente en el análisis conjunto de inspiración y espiración ( $r^2=0,493$ ) (**Tabla 27**).

En cuanto al índice de bullas, el porcentaje de bullas de clase 1 (de 2 a 8 mm<sup>3</sup>) fue identificado como el único determinante independiente de EPOC ( $r^2=0,670$ ) (**Tabla 28**).

**Tabla 19.** Parámetros de atenuación pulmonar en inspiración relacionados con un diagnóstico de EPOC

| Variables     | B      | E.T.   | p      | Odds ratio             | I.C. 95% |          |
|---------------|--------|--------|--------|------------------------|----------|----------|
|               |        |        |        |                        | Inferior | Superior |
| MLD insp (UH) | 0,062  | 0,025  | 0,013  | 1,064                  | 1,013    | 1,118    |
| LAV insp (%)  | 0,454  | 0,126  | <0,001 | 1,575                  | 1,232    | 2,015    |
| Constante     | 50,231 | 20,769 | 0,016  | 6,53. 10 <sup>21</sup> | -        | -        |

Abreviaturas: MLD=densidad pulmonar media; LAV=área de baja atenuación; insp=inspiración; UH=unidades Hounsfield; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

**Tabla 20.** Parámetros de atenuación pulmonar en espiración relacionados con un diagnóstico de EPOC

| Variables    | B       | E.T.  | p      | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|--------------|---------|-------|--------|------------|----------|----------|
|              |         |       |        |            | Inferior | Superior |
| MLD esp (UH) | -0,031  | 0,007 | <0,001 | 0,969      | 0,955    | 0,983    |
| Constante    | -22,973 | 5,598 | <0,001 | 0,001      | -        | -        |

Abreviaturas: MLD=densidad pulmonar media; esp=espiración; UH=unidades Hounsfield; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

**Tabla 21.** Parámetros de atenuación pulmonar en inspiración y espiración relacionados con un diagnóstico de EPOC

| Variables         | B      | E.T.   | p     | Odds ratio              | I.C. 95% |          |
|-------------------|--------|--------|-------|-------------------------|----------|----------|
|                   |        |        |       |                         | Inferior | Superior |
| MLD insp (UH)     | 0,076  | 0,034  | 0,024 | 1,079                   | 1,010    | 1,153    |
| LAV esp (%)       | 0,371  | 0,137  | 0,007 | 1,449                   | 1,107    | 1,895    |
| MLD insp-esp (UH) | 0,032  | 0,011  | 0,002 | 1,033                   | 1,011    | 1,054    |
| Constante         | 65,924 | 28,415 | 0,020 | 4,27E. 10 <sup>28</sup> | -        | -        |

Abreviaturas: MLD=densidad pulmonar media; LAV=área de baja atenuación; insp=inspiración; esp=espiración; insp-esp=diferencia inspiración-espiración; UH=unidades Hounsfield; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

**Tabla 22.** Subrangos en inspiración relacionados con un diagnóstico de EPOC

| Variables   | B      | E.T.  | p     | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|-------------|--------|-------|-------|------------|----------|----------|
|             |        |       |       |            | Inferior | Superior |
| S1 insp (%) | 0,280  | 0,084 | 0,001 | 1,323      | 1,122    | 1,559    |
| Constante   | -1,158 | 0,532 | 0,029 | 0,314      | -        | -        |

Abreviaturas: S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); insp=inspiración; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

**Tabla 23.** Subrangos en espiración relacionados con un diagnóstico de EPOC

| Variables  | B      | E.T.  | p      | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|------------|--------|-------|--------|------------|----------|----------|
|            |        |       |        |            | Inferior | Superior |
| S2 esp (%) | 0,272  | 0,068 | <0,001 | 1,313      | 1,149    | 1,500    |
| Constante  | -1,547 | 0,528 | 0,003  | 0,213      | -        | -        |

Abreviaturas: S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); esp=espiración; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

**Tabla 24.** Subrangos en inspiración y espiración relacionados con un diagnóstico de EPOC

| Variables       | B      | E.T.  | p     | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|-----------------|--------|-------|-------|------------|----------|----------|
|                 |        |       |       |            | Inferior | Superior |
| S2 esp (%)      | 0,266  | 0,081 | 0,001 | 1,305      | 1,114    | 1,528    |
| S2 insp-esp (%) | -0,088 | 0,40  | 0,029 | 0,916      | 0,847    | 0,991    |
| Constante       | 0,806  | 1,131 | 0,476 | 2,239      | -        | -        |

Abreviaturas: S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); esp=espiración; insp-esp=diferencia inspiración-espiración; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

**Tabla 25.** Percentiles en inspiración relacionados con un diagnóstico de EPOC

| Variables     | B       | E.T.   | p     | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|---------------|---------|--------|-------|------------|----------|----------|
|               |         |        |       |            | Inferior | Superior |
| P15 insp (UH) | -0,196  | 0,074  | 0,008 | 0,822      | 0,710    | 0,951    |
| P30 insp (UH) | 0,158   | 0,068  | 0,020 | 1,171      | 1,025    | 1,339    |
| Constante     | -38,036 | 12,954 | 0,003 | <0,001     | -        | -        |

Abreviaturas: P=percentil; insp=inspiración; UH=unidades Hounsfield; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

**Tabla 26.** Percentiles en espiración relacionados con un diagnóstico de EPOC

| Variables    | B       | E.T.  | p      | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|--------------|---------|-------|--------|------------|----------|----------|
|              |         |       |        |            | Inferior | Superior |
| P75 esp (UH) | -0,021  | 0,005 | <0,001 | 0,979      | 0,970    | 0,989    |
| Constante    | -14,455 | 3,726 | <0,001 | <0,001     | -        | -        |

Abreviaturas: P=percentil; esp=espiración; UH=unidades Hounsfield; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

**Tabla 27.** Percentiles en inspiración y espiración relacionados con un diagnóstico de EPOC

| Variables    | B       | E.T.  | p      | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|--------------|---------|-------|--------|------------|----------|----------|
|              |         |       |        |            | Inferior | Superior |
| P75 esp (UH) | -0,021  | 0,005 | <0,001 | 0,979      | 0,970    | 0,989    |
| Constante    | -14,455 | 3,726 | <0,001 | <0,001     | -        | -        |

Abreviaturas: P=percentil; esp=espiración; UH=unidades Hounsfield; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

**Tabla 28.** Parámetros del índice de bullas relacionados independientemente con la presencia de EPOC

| Variables | B      | E.T.   | p      | Odds ratio | I.C. 95% |           |
|-----------|--------|--------|--------|------------|----------|-----------|
|           |        |        |        |            | Inferior | Superior  |
| Clase 1   | 9,589  | 2,606  | <0,001 | 14609,520  | 88,402   | 2414394,2 |
| Constante | -1,675 | -1,675 | 0,003  | 0,187      | -        | -         |

Abreviaturas: Clase 1=porcentaje de bullas de clase 1 (de 2 a 8 mm<sup>3</sup>); B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



Por último, el análisis conjunto de todas las variables de atenuación pulmonar que en los análisis univariantes alcanzaron diferencias significativas en los pacientes con EPOC con respecto a los sujetos sanos retuvo como predictores independientes de EPOC el porcentaje de bullas de clase 1 (de 2 a 8 mm<sup>3</sup>) y la diferencia inspiratoria-espiratoria en el subrango 2 (de -950 a -901 UH) ( $r^2=0,739$ ,  $p<0,001$ ) (**Tabla 29**).

**Tabla 29.** Parámetros de densidad pulmonar determinados mediante tomografía computarizada que discriminan de forma independiente a los pacientes con EPOC de sujetos control.

| Variables       | B      | E.T.  | p     | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|-----------------|--------|-------|-------|------------|----------|----------|
|                 |        |       |       |            | Inferior | Superior |
| Clase 1         | 16,563 | 4,960 | 0,001 | 15600494   | 935,798  | 2,60E+11 |
| S2 insp-esp (%) | -0,086 | 0,044 | 0,50  | 0,918      | 0,843    | 1,000    |
| Constante       | -0,003 | 1,281 | 0,998 | 0,997      | -        | -        |

Abreviaturas: Clase 1=porcentaje de bullas de clase 1 (de 2 a 8 mm<sup>3</sup>); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); insp-esp=diferencia inspiración-espiración; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



## **C. ATENUACIÓN PULMONAR Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EPOC**

A continuación, se analiza el comportamiento de la atenuación pulmonar de los pacientes con EPOC en relación a sus características antropométricas, gravedad de la limitación al flujo aéreo, grupo de riesgo GOLD, fenotipo clínico, puntuación en las escalas multidimensionales de la enfermedad, calidad de vida relacionada con la salud y actividad física cotidiana.

### **1. Relación con las características antropométricas**

En la **tabla 30** se muestran las diferencias relacionadas con el sexo en los parámetros de atenuación pulmonar evaluados. Las mujeres con EPOC tienen menores volúmenes pulmonares totales en inspiración y espiración, así como un menor cambio entre la inspiración y espiración. A su vez, los cambios inspiración-espiración en la atenuación pulmonar media, área de alta atenuación y subrangos 2 y 4 también son menos acusados en las mujeres.

Las relaciones entre los parámetros evaluados y la edad, índices de masa corporal y masa libre de grasa, consumo de tabaco, índice de comorbilidad de Charlson y tiempo desde el diagnóstico se presentan en las **tablas 31 y 32**. Destaca la relación inversamente proporcional entre los índices de masa corporal y masa libre de grasa y el índice de bullas. Además, ambos índices mantienen una relación directamente proporcional con la atenuación pulmonar media en espiración y con el área de alta atenuación también en espiración. Por último, el índice de masa libre de grasa guarda relación con los cambios inspiración-espiración del volumen pulmonar total, atenuación pulmonar media, área de alta atenuación y percentiles (**Tabla 31**).

Por el contrario, el consumo actual y acumulado de tabaco, así como la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson no se relacionan con parámetro alguno.

**Tabla 30.** Diferencias en la atenuación pulmonar de los pacientes con EPOC en función del sexo

|                          | Mujeres (n=19)      | Hombres (n=39)      | p                |
|--------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i>    | 3,1 ± 2,0           | 2,8 ± 1,9           | 0,549            |
| Clase 1                  | 0,4 ± 0,2           | 0,4 ± 0,3           | 0,890            |
| Clase 2                  | 0,6 ± 0,3           | 0,7 ± 0,4           | 0,883            |
| Clase 3                  | 0,3 ± 0,2           | 0,3 ± 0,4           | 0,386            |
| Clase 4                  | 7,0 ± 7,3           | 5,7 ± 11,1          | 0,642            |
| <b>VPT insp (ml)</b>     | <b>5016 ± 885</b>   | <b>6612 ± 1226</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| MLD insp (UH)            | -854,3 ± 30,1       | -860,9 ± 21,3       | 0,436            |
| FWHM insp (UH)           | 106,3 ± 17,5        | 96,1 ± 22,6         | 0,088            |
| LAV insp (%)             | 14,4 ± 11,8         | 14,6 ± 10,3         | 0,952            |
| HAV insp (%)             | 1,2 ± 0,2           | 1,3 ± 0,3           | 0,140            |
| S1 insp (%)              | 12,9 ± 0,1          | 13,1 ± 8,5          | 0,950            |
| S2 insp (%)              | 29,2 ± 11,0         | 34,9 ± 8,5          | 0,079            |
| S3 insp (%)              | 27,0 ± 7,2          | 26,4 ± 6,6          | 0,747            |
| <b>S4 insp (%)</b>       | <b>13,9 ± 7,7</b>   | <b>10,6 ± 3,7</b>   | <b>0,043</b>     |
| P15 insp (UH)            | -939,8 ± 28,6       | -943,5 ± 21,8       | 0,652            |
| P30 insp (UH)            | -916,8 ± 29,5       | -921,4 ± 23,9       | 0,591            |
| P45 insp (UH)            | -896,6 ± 30,0       | -890,9 ± 57,5       | 0,643            |
| P60 insp (UH)            | -873,9 ± 30,2       | -878,3 ± 29,9       | 0,639            |
| P75 insp (UH)            | -840,3 ± 31,8       | -843,1 ± 39,0       | 0,788            |
| P90 insp (UH)            | -739,2 ± 41,6       | -735,8 ± 63,2       | 0,927            |
| <b>VPT esp (ml)</b>      | <b>4091 ± 797</b>   | <b>4730 ± 1271</b>  | <b>0,036</b>     |
| MLD esp (UH)             | -815,5 ± 48,2       | -798,4 ± 47,1       | 0,248            |
| FWHM esp (UH)            | 134,9 ± 29,3        | 135,7 ± 33,7        | 0,935            |
| LAV esp (%)              | 9,8 ± 8,4           | 7,6 ± 9,6           | 0,407            |
| <b>HAV esp (%)</b>       | <b>1,5 ± 0,4</b>    | <b>2,0 ± 0,6</b>    | <b>0,002</b>     |
| S1 esp (%)               | 8,7 ± 7,2           | 6,4 ± 7,6           | 0,312            |
| S2 esp (%)               | 20,3 ± 12,8         | 16,6 ± 8,2          | 0,307            |
| S3 esp (%)               | 22,6 ± 6,9          | 24,5 ± 8,3          | 0,400            |
| S4 esp (%)               | 17,9 ± 7,4          | 18,4 ± 4,6          | 0,796            |
| P15 esp (UH)             | -919,3 ± 45,8       | -914,0 ± 39,3       | 0,694            |
| P30 esp (UH)             | -890,7 ± 47,5       | -884,1 ± 42,0       | 0,637            |
| P45 esp (UH)             | -864,8 ± 79,0       | -857,0 ± 44,4       | 0,597            |
| P60 esp (UH)             | -835,8 ± 51,6       | -824,8 ± 48,2       | 0,482            |
| P75 esp (UH)             | -792,3 ± 57,6       | -774,4 ± 57,2       | 0,313            |
| P90 esp (UH)             | -666,7 ± 73,0       | -631,7 ± 77,7       | 0,32             |
| <b>VPT insp-esp (ml)</b> | <b>925 ± 792</b>    | <b>1883 ± 1074</b>  | <b>0,001</b>     |
| <b>MLD insp-esp (UH)</b> | <b>-38,8 ± 35,1</b> | <b>-62,5 ± 44,0</b> | <b>0,048</b>     |
| LAV insp-esp (%)         | 4,5 ± 4,3           | 7,0 ± 5,2           | 0,088            |
| <b>HAV insp-esp (%)</b>  | <b>-0,4 ± 0,3</b>   | <b>-0,7 ± 0,5</b>   | <b>0,016</b>     |
| S1 insp-esp (%)          | 4,3 ± 3,8           | 6,7 ± 4,8           | 0,058            |
| <b>S2 insp-esp (%)</b>   | <b>8,9 ± 7,3</b>    | <b>18,3 ± 11,6</b>  | <b>0,001</b>     |
| S3 insp-esp (%)          | 4,5 ± 12,1          | 1,9 ± 11,2          | 0,474            |
| <b>S4 insp-esp (%)</b>   | <b>-4,0 ± 4,6</b>   | <b>-7,8 ± 5,5</b>   | <b>0,014</b>     |
| P15 insp-esp (UH)        | -20,6 ± 24,3        | -29,5 ± 31,3        | 0,276            |
| P30 insp-esp (UH)        | -26,1 ± 28,1        | -37,4 ± 37,3        | 0,245            |
| P45 insp-esp (UH)        | -31,9 ± 32,1        | -33,8 ± 81,4        | 0,904            |
| P60 insp-esp (UH)        | -38,2 ± 37,5        | -53,4 ± 51,6        | 0,244            |
| P75 insp-esp (UH)        | -48,0 ± 47,1        | -68,7 ± 65,9        | 0,212            |
| P90 insp-esp (UH)        | -70,5 ± 67,0        | -104,1 ± 91,9       | 0,152            |

Abreviaturas: 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

**Tabla 31.** Relación entre las medidas de atenuación pulmonar y las variables antropométricas en pacientes con EPOC

|                       | Edad, años               | BMI, Kg/m <sup>2</sup>   | FFMI, Kg/m <sup>2</sup>     |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r=-0,055; p=0,703        | <b>r=-0,304; p=0,032</b> | <b>r=-0,355; p=0,012</b>    |
| Clase 1               | r=0,107; p=0,459         | r=-0,083; p=0,567        | r=-0,100; p=0,492           |
| Clase 2               | r=-0,004; p=0,975        | r=-0,183; p=0,205        | r=-0,107; p=0,462           |
| Clase 3               | r=-0,094; p=0,517        | r=-0,092; p=0,524        | r=-0,026; p=0,861           |
| Clase 4               | r=-0,029; p=0,839        | r=-0,241; p=0,092        | <b>r=-0,304; p=0,034</b>    |
| VPT insp (ml)         | <b>r=-0,301; p=0,033</b> | r=-0,082; p=0,572        | r=-0,257; p=0,075           |
| MLD insp (UH)         | r=-0,075; p=0,604        | r=0,122; p=0,399         | r=0,070; p=0,635            |
| FWHM insp (UH)        | r=-0,086; p=0,551        | r=-0,132; p=0,362        | <b>r=-0,298; p=0,038</b>    |
| LAV insp (%)          | r=0,026; p=0,859         | r=-0,200; p=0,164        | r=-0,213; p=0,142           |
| HAV insp (%)          | r=0,158; p=0,274         | r=0,270; p=0,058         | <b>r=0,284; p=0,048</b>     |
| S1 insp (%)           | r=0,045; p=0,756         | r=-0,207; p=0,150        | r=-0,224; p=0,122           |
| S2 insp (%)           | r=0,254; p=0,075         | r=0,125; p=0,387         | r=0,219; p=0,131            |
| S3 insp (%)           | r=-0,164; p=0,256        | r=0,130; p=0,367         | r=0,145; p=0,320            |
| S4 insp (%)           | r=-0,245; p=0,087        | r=-0,043; p=0,767        | r=-0,118; p=0,419           |
| P15 insp (UH)         | r=-0,112; p=0,441        | r=0,156; p=0,280         | r=0,160; p=0,271            |
| P30 insp (UH)         | r=-0,121; p=0,404        | r=0,137; p=0,342         | r=0,123; p=0,400            |
| P45 insp (UH)         | r=0,007; p=0,960         | r=-0,076; p=0,601        | r=-0,004; p=0,978           |
| P60 insp (UH)         | r=-0,117; p=0,419        | r=0,118; p=0,416         | r=0,090; p=0,539            |
| P75 insp (UH)         | r=-0,075; p=0,605        | r=0,114; p=0,431         | r=-0,089; p=0,545           |
| P90 insp (UH)         | r=0,031; p=0,828         | r=0,174; p=0,228         | r=-0,149; p=0,307           |
| VPT esp (ml)          | r=-0,270; p=0,058        | r=-0,170; p=0,237        | r=-0,039; p=0,788           |
| MLD esp (UH)          | r=-0,064; p=0,660        | <b>r=0,309; p=0,029</b>  | <b>r=0,418; p=0,003</b>     |
| FWHM esp (UH)         | r=-0,051; p=0,724        | r=0,184; p=0,201         | r=0,138; p=0,344            |
| LAV esp (%)           | r=-0,027; p=0,853        | r=-0,229; p=0,110        | <b>r=-0,323; p=0,024</b>    |
| HAV esp (%)           | r=0,180; p=0,212         | <b>r=0,397; p=0,004</b>  | <b>r=0,525; p&lt;0,0001</b> |
| S1 esp (%)            | r=-0,007; p=0,959        | r=-0,251; p=0,079        | <b>r=0,370; p=0,009</b>     |
| S2 esp (%)            | r=0,172; p=0,232         | r=-0,203 ; p=0,156       | <b>r=-0,416; p=0,003</b>    |
| S3 esp (%)            | r=0,169; p=0,240         | r=-0,063; p=0,662        | r=-0,018; p=0,901           |
| S4 esp (%)            | r=-0,116; p=0,423        | r=0,031; p=0,829         | r=0,261; p=0,070            |
| P15 esp (UH)          | r=-0,160; p=0,266        | r=0,228; p=0,112         | <b>r=0,320; p=0,025</b>     |
| P30 esp (UH)          | r=-0,175; p=0,224        | r=0,240; p=0,093         | <b>r=0,340; p=0,017</b>     |
| P45 esp (UH)          | r=-0,185; p=0,199        | r=0,251; p=0,078         | <b>r=0,353; p=0,013</b>     |
| P60 esp (UH)          | r=-0,182; p=0,207        | r=0,263; p=0,065         | <b>r=0,376; p=0,008</b>     |
| P75 esp (UH)          | r=-0,151; p=0,295        | r=0,274; p=0,054         | <b>r=0,405; p=0,004</b>     |
| P90 esp (UH)          | r=-0,099; p=0,496        | <b>r=0,289; p=0,042</b>  | <b>r=0,468; p=0,001</b>     |
| VPT insp-esp (ml)     | r=-0,083; p=0,566        | r=0,082; p=0,570         | <b>r=0,371; p=0,009</b>     |
| MLD insp-esp (UH)     | r=0,028; p=0,844         | r=-0,277; p=0,052        | <b>r=-0,433; p=0,002</b>    |
| LAV insp-esp (%)      | r=0,105; p=0,469         | r=-0,006; p=0,966        | r=0,145; p=0,321            |
| HAV insp-esp (%)      | r=-0,124; p=0,389        | <b>r=-0,322; p=0,023</b> | <b>r=-0,478; p=0,001</b>    |
| S1 insp-esp (%)       | r=0,100; p=0,491         | r=0,005; p=0,972         | r=0,173; p=0,234            |
| S2 insp-esp (%)       | r=0,065; p=0,656         | <b>r=0,287; p=0,044</b>  | <b>r=0,556; p&lt;0,001</b>  |
| S3 insp-esp (%)       | r=-0,213; p=0,137        | r=0,121; p=0,404         | r=0,097; p=0,508            |
| S4 insp-esp (%)       | r=-0,125; p=0,389        | r=-0,075; p=0,606        | <b>r=-0,388; p=0,006</b>    |
| P15 insp-esp (UH)     | r=0,134; p=0,354         | r=-0,192; p=0,181        | <b>r=-0,322; p=0,024</b>    |
| P30 insp-esp (UH)     | r=0,130; p=0,368         | r=-0,199; p=0,166        | <b>r=-0,337; p=0,018</b>    |
| P45 insp-esp (UH)     | r=0,127; p=0,380         | r=-0,221; p=0,124        | r=-0,235; p=0,104           |
| P60 insp-esp (UH)     | r=-0,114; p=0,431        | r=-0,197; p=0,170        | <b>r=-0,331; p=0,020</b>    |
| P75 insp-esp (UH)     | r=0,098; p=0,500         | r=-0,190; p=0,185        | <b>r=-0,328; p=0,021</b>    |
| P90 insp-esp (UH)     | r=0,110; p=0,447         | r=-0,146; p=0,311        | <b>r=-0,321; p=0,025</b>    |

Abreviaturas: 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum");LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH); r=coeficiente de correlación de Pearson; BMI=índice de masa corporal; FFMI=índice de masa magra.

**Tabla 32.** Relación entre las medidas de atenuación pulmonar y algunas características generales en pacientes con EPOC

|                       | Cigarrillos/día    | Paquetes x año    | Índice de Charlson | Tiempo desde diagnóstico, años |
|-----------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r=0,080; p=0,594   | r=0,116; p=0,434  | r=0,004; p=0,981   | r=0,-116; p=0,466              |
| Clase 1               | r=0,111; p=0,457   | r=0,176; p=0,232  | r=0,020; p=0,892   | r=-0,138; p=0,384              |
| Clase 2               | r=0,042; p=0,781   | r=0,035; p=0,811  | r=0,069; p=0,634   | r=-0,091; p=0,567              |
| Clase 3               | r=-0,015; p=0,923  | r=-0,101; p=0,493 | r=0,063; p=0,665   | r=-0,179; p=0,257              |
| Clase 4               | r=-0,014; p=-0,924 | r=-0,129; p=0,382 | r=-0,105; p=0,467  | r=0,074; p=0,640               |
| VPT insp (ml)         | r=0,143; p=0,337   | r=-0,295; p=0,42  | r=-0,022; p=0,878  | r=-0,298; p=0,055              |
| MLD insp (UH)         | r=-0,020; p=0,895  | r=-0,066; p=0,655 | r=0,069; p=0,636   | r=0,225; p=0,151               |
| FWHM insp (UH)        | r=0,050; p=0,738   | r=0,105; p=0,478  | r=0,029; p=0,840   | r=0,179; p=0,256               |
| LAV insp (%)          | r=0,055; p=0,713   | r=0,004; p=0,980  | r=-0,094; p=0,517  | r=0,034; p=0,830               |
| HAV insp (%)          | r=-0,134; p=0,369  | r=0,000; p=0,999  | r=-0,060; p=0,681  | <b>r=0,326; p=0,035</b>        |
| S1 insp (%)           | r=0,045; p=0,763   | r=0,007; p=0,960  | r=-0,103; p=0,479  | r=0,022; p=0,892               |
| S2 insp (%)           | r=-0,166; p=0,266  | r=0,045; p=0,761  | r=-0,049; p=0,733  | <b>r=-0,336; p=0,030</b>       |
| S3 insp (%)           | r=0,089; p=0,550   | r=0,049; p=0,741  | r=0,132; p=0,360   | r=-0,024; p=0,881              |
| S4 insp (%)           | r=0,102; p=0,496   | r=-0,036; p=0,810 | r=0,093; p=0,519   | r=0,250; p=0,110               |
| P15 insp (UH)         | r=-0,059; p=0,692  | r=0,016; p=0,913  | r=0,063; p=0,664   | r=0,124; p=0,435               |
| P30 insp (UH)         | r=-0,061; p=0,684  | r=0,050; p=0,734  | r=0,082; p=0,569   | r=0,160; p=0,312               |
| P45 insp (UH)         | r=-0,050; p=0,738  | r=-0,116; p=0,432 | r=-0,036; p=0,802  | r=0,214; p=0,173               |
| P60 insp (UH)         | r=-0,069; p=0,646  | r=0,075; p=0,611  | r=0,064; p=0,762   | r=0,240; p=0,125               |
| P75 insp (UH)         | r=-0,091; p=0,541  | r=0,070; p=0,636  | r=0,013; p=0,928   | r=0,280; p=0,073               |
| P90 insp (UH)         | r=-0,147; p=0,324  | r=-0,015; p=0,922 | r=-0,004; p=0,975  | <b>r=0,321; p=0,038</b>        |
| VPT esp (ml)          | r=0,125; p=0,403   | r=0,183; p=0,213  | r=0,075; p=0,604   | <b>r=-0,328; p=0,034</b>       |
| MLD esp (UH)          | r=-0,010; p=0,946  | r=-0,005; p=0,972 | r=0,007; p=0,962   | r=0,156; p=0,324               |
| FWHM esp (UH)         | r=0,090; p=0,546   | r=0,086; p=0,559  | r=-0,034; p=0,813  | r=0,067; p=0,675               |
| LAV esp (%)           | r=0,020; p=0,895   | r=0,135; p=0,360  | r=-0,054; p=0,712  | r=0,033; p=0,834               |
| HAV esp (%)           | r=-0,121; p=0,419  | r=0,059; p=0,689  | r=-0,087; p=0,547  | r=0,275; p=0,078               |
| S1 esp (%)            | r=0,028; p=0,850   | r=-0,125; p=0,397 | r=-0,059; p=0,686  | r=0,027; p=0,866               |
| S2 esp (%)            | r=0,022; p=0,882   | r=0,034; p=0,820  | r=0,004; p=0,978   | r=-0,202; p=0,199              |
| S3 esp (%)            | r=-0,019; p=0,898  | r=0,118; p=0,201  | r=-0,011; p=0,940  | r=-0,249; p=0,111              |
| S4 esp (%)            | r=-0,094; p=0,531  | r=0,066; p=0,654  | r=0,072; p=0,621   | r=0,174; p=0,272               |
| P15 esp (UH)          | r=-0,001; p=0,994  | r=-0,048; p=0,745 | r=0,080; p=0,581   | r=0,035; p=0,824               |
| P30 esp (UH)          | r=0,066; p=0,967   | r=-0,040; p=0,789 | r=0,084; p=0,560   | r=0,032; p=0,838               |
| P45 esp (UH)          | r=0,016; p=0,917   | r=-0,039; p=0,794 | r=0,073; p=0,615   | r=0,041; p=0,796               |
| P60 esp (UH)          | r=0,024; p=0,873   | r=-0,046; p=0,757 | r=0,045; p=0,755   | r=0,062; p=0,699               |
| P75 esp (UH)          | r=0,021; p=0,891   | r=-0,053; p=0,720 | r=0,008; p=0,957   | r=0,097; p=0,541               |
| P90 esp (UH)          | r=-0,012; p=0,937  | r=-0,061; p=0,682 | r=-0,048; p=0,741  | r=0,158; p=0,318               |
| VPT insp-esp (ml)     | r=0,051; p=0,731   | r=0,172; p=0,244  | r=-0,109; p=0,452  | r=-0,024; p=0,879              |
| MLD insp-esp (UH)     | r=0,000; p=0,999   | r=-0,032; p=0,827 | r=0,032; p=0,828   | r=-0,039; p=0,805              |
| LAV insp-esp (%)      | r=0,080; p=0,593   | r=0,235; p=0,108  | r=-0,101; p=0,485  | r=0,014; p=0,931               |
| HAV insp-esp (%)      | r=0,070; p=0,639   | r=-0,071; p=0,629 | r=0,070; p=0,627   | r=-0,141; p=0,374              |
| S1 insp-esp (%)       | r=0,043; p=0,775   | r=0,205; p=0,162  | r=-0,104; p=0,470  | r=0,001; p=0,997               |
| S2 insp-esp (%)       | r=-0,163; p=0,272  | r=0,008; p=0,958  | r=-0,046; p=0,752  | r=-0,110; p=0,489              |
| S3 insp-esp (%)       | r=0,063; p=0,674   | r=-0,099; p=0,504 | r=0,086; p=0,554   | r=0,155; p=0,325               |
| S4 insp-esp (%)       | r=0,201; p=0,177   | r=-0,103; p=0,485 | r=0,020; p=0,893   | r=0,078; p=0,623               |
| P15 insp-esp (UH)     | r=-0,046; p=0,761  | r=0,079; p=0,595  | r=-0,061; p=0,675  | r=0,048; p=0,762               |
| P30 insp-esp (UH)     | r=-0,052; p=0,730  | r=0,085; p=0,568  | r=-0,05; p=0,758   | r=0,076; p=0,634               |
| P45 insp-esp (UH)     | r=-0,046; p=0,758  | r=-0,059; p=0,692 | r=-0,074; p=0,608  | r=0,129; p=0,416               |
| P60 insp-esp (UH)     | r=-0,068; p=0,648  | r=0,094; p=0,524  | r=-0,019; p=0,895  | r=0,091; p=0,565               |
| P75 insp-esp (UH)     | r=-0,075; p=0,616  | r=0,092; p=0,533  | r=0,000; p=0,998   | r=0,082; p=0,607               |
| P90 insp-esp (UH)     | r=-0,088; p=0,557  | r=0,045; p=0,760  | r=0,040; p=0,781   | r=0,076; p=0,633               |

Abreviaturas: 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=espiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH); r=coeficiente de correlación de Pearson.

## **2. Diferencias en la atenuación pulmonar en función de la gravedad de la limitación al flujo aéreo de la EPOC**

Debido a que sólo hemos incluido a dos pacientes con limitación al flujo aéreo muy grave y, por los criterios de inclusión en el estudio, no se seleccionaron enfermos leves, se plantea la comparación entre pacientes con limitación al flujo aéreo moderada frente a grave o muy grave (**Tablas 33 y 34**).

Se comprueba que el índice de bullas y las bullas de clase 4 son mayores en los pacientes con enfermedad grave-muy grave que en los enfermos con afectación moderada (**Tabla 33**). En inspiración, los pacientes graves tienen una menor atenuación pulmonar media, valores más elevados de área de baja atenuación y del subrango 1, así como menores densidades de atenuación en los percentiles 15 y 30 (**Tabla 33**) (**Figura 28, 29**).

Estas mismas diferencias se magnifican en la exploración realizada en espiración, mostrando que los pacientes graves-muy graves tienen una menor atenuación pulmonar media, mayores área de baja atenuación y porcentajes de volumen en los subrangos más bajos, y menores atenuaciones en todos los percentiles (**Tabla 34**) (**Figura 28, 29**).

Para tratar de identificar los parámetros independientes que mejor discriminan limitación al flujo aéreo grave-muy grave de moderada, todos los parámetros que alcanzaron significación estadística en el modelo univariante fueron introducidas en un modelo de regresión logística múltiple. En el mismo, la única variable independiente retenida como predictora independiente de afectación grave-muy grave fue el porcentaje de volumen en el subrango 1 de atenuación (de -1.000 a -951 UH) en espiración ( $r^2=0,371$ ,  $p<0,001$ ) (**Tabla 35**).

**Tabla 33.** Comparación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración en función de la gravedad de la limitación al flujo aéreo de los pacientes con EPOC

|                       | <b>EPOC moderada</b><br>(n=39) | <b>EPOC grave-muy grave</b><br>(n=19) | <b>p</b> |
|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | 2,5 ± 2,0                      | 3,6 ± 1,6                             | 0,034    |
| Clase 1               | 0,4 ± 0,3                      | 0,4 ± 0,2                             | 0,741    |
| Clase 2               | 0,6 ± 0,4                      | 0,7 ± 0,3                             | 0,246    |
| Clase 3               | 0,3 ± 0,4                      | 0,4 ± 0,2                             | 0,609    |
| Clase 4               | 2,7 ± 3,3                      | 12,8 ± 14,5                           | <0,001   |
| VPT insp (ml)         | 6053 ± 1422                    | 6195 ± 1229                           | 0,716    |
| MLD insp (UH)         | -853,8 ± 25,0                  | -868,7 ± 20,2                         | 0,029    |
| FWHM insp (UH)        | 98,4 ± 23,3                    | 101,2 ± 18,0                          | 0,646    |
| LAV insp (%)          | 11,2 ± 7,8                     | 20,9 ± 12,7                           | 0,002    |
| HAV insp (%)          | 1,3 ± 0,3                      | 1,2 ± 0,3                             | 0,707    |
| S1 insp (%)           | 10,4 ± 7,0                     | 18,3 ± 10,2                           | 0,008    |
| S2 insp (%)           | 33,5 ± 10,4                    | 32,4 ± 8,1                            | 0,680    |
| S3 insp (%)           | 28,1 ± 6,4                     | 23,7 ± 6,6                            | 0,031    |
| S4 insp (%)           | 12,4 ± 6,1                     | 10,1 ± 3,4                            | 0,084    |
| P15 insp (UH)         | -935,1 ± 22,2                  | -956,4 ± 21,1                         | 0,002    |
| P30 insp (UH)         | -912,7 ± 24,6                  | -934,1 ± 21,9                         | 0,003    |
| P45 insp (UH)         | -893,1 ± 28,0                  | -891,9 ± 78,2                         | 0,950    |
| P60 insp (UH)         | -870,8 ± 32,5                  | -888,7 ± 19,2                         | 0,019    |
| P75 insp (UH)         | -836,6 ± 41,4                  | -853,0 ± 21,6                         | 0,072    |
| P90 insp (UH)         | -729,4 ± 64,7                  | -749,6 ± 34,5                         | 0,156    |

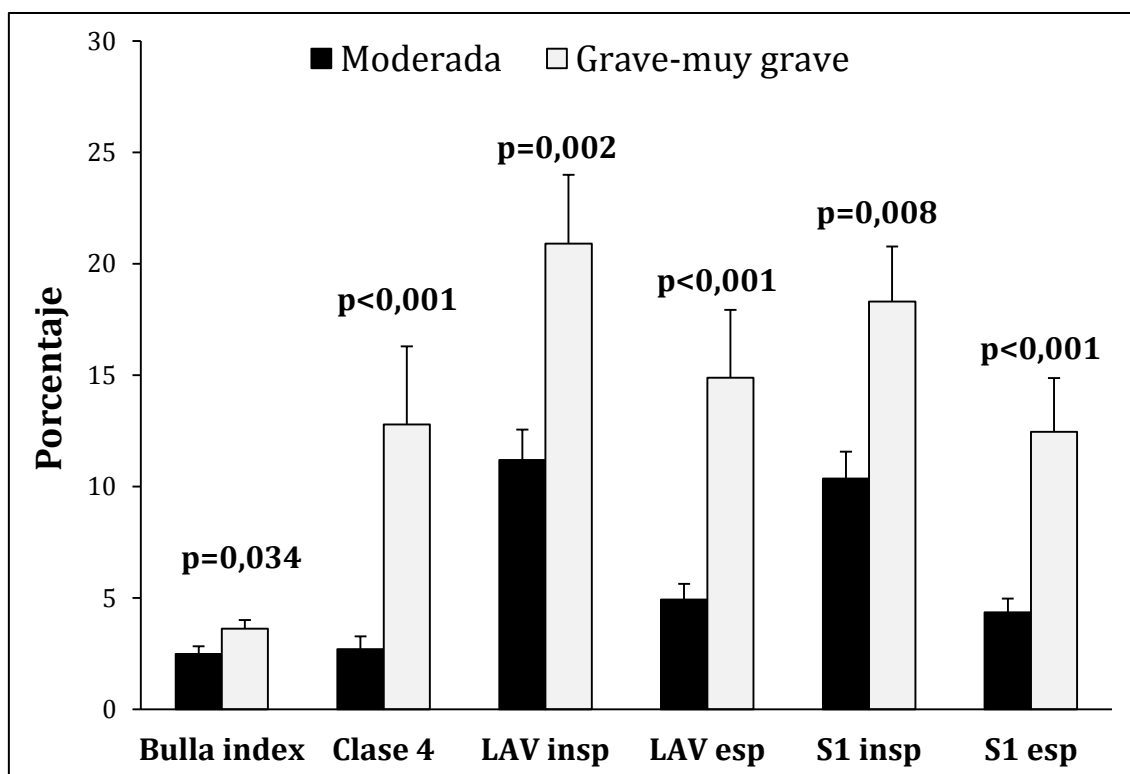
Abreviaturas: 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).



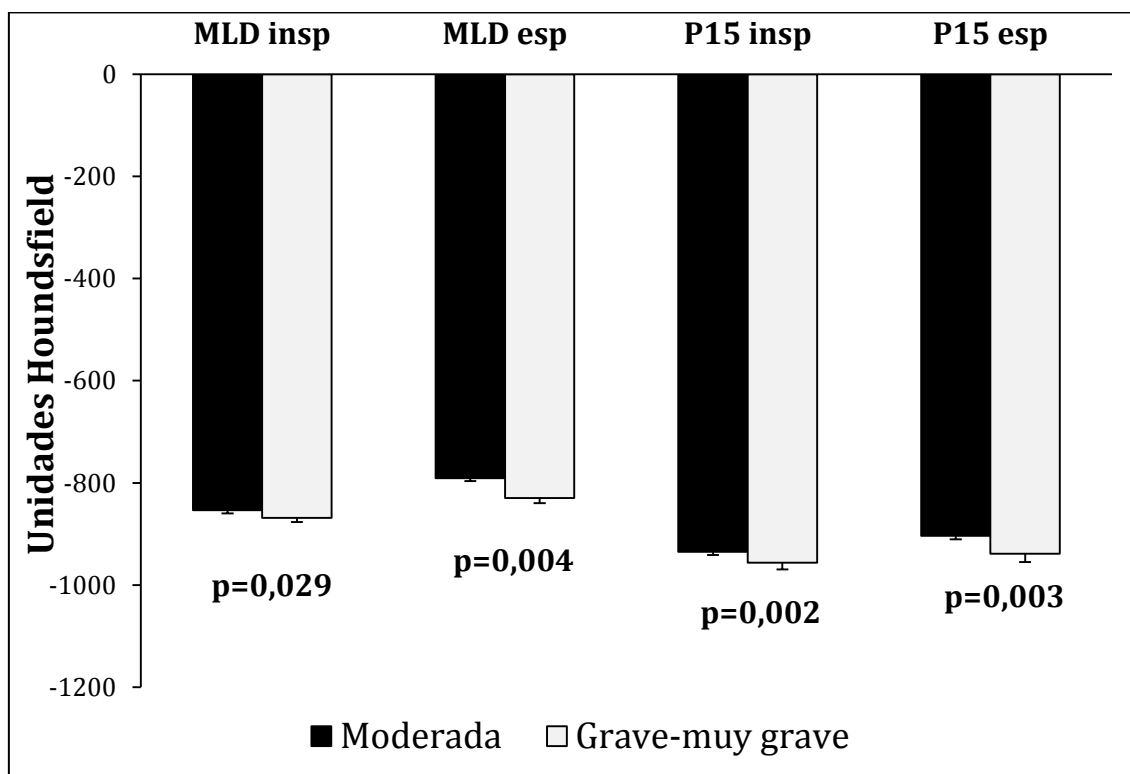
**Tabla 34.** Comparación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración y de la diferencia inspiración-espiración en función de la gravedad de la limitación al flujo aéreo de los pacientes con EPOC

|                   | <b>EPOC moderada</b><br>(n=39) | <b>EPOC grave-muy grave</b><br>(n=19) | <b>p</b> |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------|
| VPT esp (ml)      | 4316 ± 1146                    | 4933 ± 1144                           | 0,080    |
| MLD esp (UH)      | -790,7 ± 46,7                  | -829,5 ± 39,3                         | 0,004    |
| FWHM esp (UH)     | 137,9 ± 32,8                   | 130,8 ± 31,0                          | 0,456    |
| LAV esp (%)       | 4,9 ± 4,1                      | 14,9 ± 12,5                           | <0,001   |
| HAV esp (%)       | 1,9 ± 0,6                      | 1,7 ± 0,5                             | 0,164    |
| S1 esp (%)        | 4,4 ± 3,6                      | 12,5 ± 10,0                           | <0,001   |
| S2 esp (%)        | 15,8 ± 10,2                    | 21,6 ± 8,3                            | 0,037    |
| S3 esp (%)        | 24,1 ± 8,4                     | 23,5 ± 7,0                            | 0,785    |
| S4 esp (%)        | 19,6 ± 5,4                     | 15,6 ± 5,2                            | 0,017    |
| P15 esp (UH)      | -903,7 ± 38,6                  | -938,9 ± 36,5                         | 0,003    |
| P30 esp (UH)      | -873,6 ± 40,7                  | -910,5 ± 38,8                         | 0,004    |
| P45 esp (UH)      | -847,2 ± 44,1                  | -883,4 ± 39,4                         | 0,006    |
| P60 esp (UH)      | -816,6 ± 49,3                  | -851,2 ± 40,7                         | 0,012    |
| P75 esp (UH)      | -768,0 ± 58,8                  | -803,6 ± 47,8                         | 0,027    |
| P90 esp (UH)      | -628,6 ± 78,4                  | -670,8 ± 69,0                         | 0,058    |
| VPT insp-esp (ml) | 1738 ± 1180                    | 1262 ± 807                            | 0,101    |
| MLD insp-esp (UH) | -63,1 ± 46,7                   | -39,2 ± 27,8                          | 0,028    |
| LAV insp-esp (%)  | 6,3 ± 5,6                      | 6,0 ± 3,9                             | 0,856    |
| HAV insp-esp (%)  | -0,7 ± 5,5                     | -0,5 ± 0,3                            | 0,085    |
| S1 insp-esp (%)   | 6,0 ± 5,2                      | 5,8 ± 3,3                             | 0,900    |
| S2 insp-esp (%)   | 17,6 ± 12,1                    | 10,7 ± 7,8                            | 0,018    |
| S3 insp-esp (%)   | 4,0 ± 12,8                     | 0,2 ± 8,0                             | 0,205    |
| S4 insp-esp (%)   | -7,1 ± 6,3                     | -5,6 ± 3,2                            | 0,253    |
| P15 insp-esp (UH) | -31,4 ± 32,7                   | -17,5 ± 19,0                          | 0,063    |
| P30 insp-esp (UH) | -39,0 ± 39,0                   | -23,5 ± 21,8                          | 0,078    |
| P45 insp-esp (UH) | -45,9 ± 45,6                   | -8,5 ± 97,4                           | 0,150    |
| P60 insp-esp (UH) | -54,3 ± 54,2                   | -37,5 ± 29,8                          | 0,164    |
| P75 insp-esp (UH) | -68,6 ± 69,2                   | -49,4 ± 38,6                          | 0,295    |
| P90 insp-esp (UH) | -100,8 ± 97,7                  | -78,8 ± 54,2                          | 0,310    |

Abreviaturas: VPT=volumen pulmonar total; esp=espiración; insp-esp=diferencia inspiración-espiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).



**Figura 28.** Comparación del *bulla index*, bullas de clase 4, área de baja atenuación y subrango 1 en función de la gravedad de la limitación al flujo aéreo. Las barras de error corresponden al error estándar de la media.



**Figura 29.** Comparación de la densidad pulmonar media (MLD) y del percentil 15 en función de la gravedad de la limitación al flujo aéreo. Las barras de error corresponden al error estándar de la media.

**Tabla 35.** Parámetros de atenuación pulmonar relacionados con la presencia de una limitación al flujo aéreo grave-muy grave en pacientes con EPOC

| Variables  | B      | E.T.  | p      | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|------------|--------|-------|--------|------------|----------|----------|
|            |        |       |        |            | Inferior | Superior |
| S1 esp (%) | 0,223  | 0,075 | 0,003  | 1,250      | 1,078    | 1,449    |
| Constante  | -2,267 | 0,626 | <0,001 | 0,104      | -        | -        |

Abreviaturas: S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); esp=expiración; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

### **3. Diferencias en la atenuación pulmonar en función del grupo de riesgo GOLD**

Se compararon los valores de atenuación en inspiración y espiración, así como el bulla index, entre los pacientes con EPOC asignados a los cuatro grupos de riesgo GOLD (**Tablas 36-38**).

En inspiración, los pacientes del grupo C presentaban un área de baja atenuación y un área en el subrango 1 mayores que los enfermos del grupo A, así como una menor área en el subrango de atenuación 3 (**Tabla 36**).

Durante la espiración, los pacientes de los grupos B y D alcanzaban menores valores de atenuación que los enfermos del grupo A en casi todos los percentiles. Además, los enfermos del grupo C mostraban valores más elevados del área de baja atenuación y del área en el subrango 1 (**Tabla 37**) (**Figuras 30,31**).

Sólo en los enfermos del grupo B se apreciaban diferencias con los del grupo A en el cambio de atenuación entre la inspiración-espiración, ya que experimentaron un menor cambio en las atenuaciones de los distintos percentiles (**Tabla 38**).

**Tabla 36.** Comparación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración en función del grupo de riesgo GOLD en los pacientes con EPOC

|                       | <b>Grupo A</b><br>(n=15) | <b>Grupo B</b><br>(n=16) | <b>Grupo C</b><br>(n=4) | <b>Grupo D</b><br>(n=23) | <b>p</b> |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | 1,6 ± 1,7                | 3,4 ± 1,8                | 3,0 ± 2,2               | 3,2 ± 1,9                | 0,079    |
| Clase 1               | 0,4 ± 0,4                | 0,5 ± 0,2                | 0,4 ± 0,3               | 0,4 ± 0,2                | 0,598    |
| Clase 2               | 0,5 ± 0,4                | 0,8 ± 0,4                | 0,6 ± 0,5               | 0,7 ± 0,3                | 0,189    |
| Clase 3               | 0,4 ± 0,6                | 0,4 ± 0,2                | 0,3 ± 0,2               | 0,3 ± 0,2                | 0,973    |
| Clase 4               | 1,3 ± 1,9                | 4,1 ± 4,0                | 16,4 ± 22,4             | 8,2 ± 10,9               | 0,035    |
| VPT insp (ml)         | 6028 ± 1331              | 6235 ± 1561              | 6681 ± 595              | 5927 ± 1335              | 0,752    |
| MLD insp (UH)         | -854,5 ± 21,3            | -853,5 ± 27,0            | -880,0 ± 19,2           | -861,0 ± 23,8            | 0,245    |
| FWHM insp (UH)        | 87,8 ± 16,4              | 109,8 ± 22,5             | 90,3 ± 26,4             | 99,7 ± 19,5              | 0,053    |
| LAV insp (%)          | 9,0 ± 7,6                | 13,6 ± 6,5               | 26,4 ± 17,4 †           | 15,8 ± 11,6              | 0,036    |
| HAV insp (%)          | 1,2 ± 0,2                | 1,3 ± 0,4                | 1,2 ± 0,3               | 1,2 ± 0,2                | 0,851    |
| S1 insp (%)           | 8,5 ± 7,0                | 12,5 ± 5,9               | 23,0 ± 13,8 †           | 14,0 ± 9,5               | 0,040    |
| S2 insp (%)           | 33,9 ± 10,7              | 32,0 ± 10,4              | 34,0 ± 11,2             | 33,3 ± 8,8               | 0,957    |
| S3 insp (%)           | 31,0 ± 8,7               | 25,9 ± 3,7               | 20,4 ± 6,6 †            | -929,4 ± 21,2            | 0,032    |
| S4 insp (%)           | 12,6 ± 5,8               | 12,8 ± 6,8               | 8,0 ± 2,0               | 11,0 ± 4,4               | 0,382    |
| P15 insp (UH)         | -929 ± 21,2              | -939,6 ± 23,9            | -964,0 ± 23,5           | -947,2 ± 22,5            | 0,052    |
| P30 insp (UH)         | -908,8 ± 23,1            | -914,8 ± 26,9            | -944,8 ± 24,2           | -924,8 ± 23,1            | 0,060    |
| P45 insp (UH)         | -890,8 ± 26,2            | -893,3 ± 31,0            | -835,5 ± 160,0          | -904,8 ± 22,5            | 0,089    |
| P60 insp (UH)         | -870,0 ± 30,1            | -869,0 ± 36,7            | -902,3 ± 18,4           | -881,5 ± 22,9            | 0,169    |
| P75 insp (UH)         | -838,2 ± 37,6            | -831,9 ± 47,6            | -866,8 ± 14,9           | -847,1 ± 27,4            | 0,330    |
| P90 insp (UH)         | -735,1 ± 53,5            | -721,7 ± 78,7            | -764,5 ± 26,4           | -742,2 ± 41,9            | 0,544    |

Abreviaturas: 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH). Comparaciones: † p< 0,05 vs. grupo A.

**Tabla 37.** Comparación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración en función del grupo de riesgo GOLD en los pacientes con EPOC

|               | <b>Grupo A</b><br>(n=15) | <b>Grupo B</b><br>(n=16) | <b>Grupo C</b><br>(n=4) | <b>Grupo D</b><br>(n=23) | <b>p</b> |
|---------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| VPT esp (ml)  | 3895 ± 1086              | 4759 ± 1228              | 5035 ± 1088             | 4595 ± 1135              | 0,204    |
| MLD esp (UH)  | -768,0 ± 44,9            | -808,3 ± 30,5            | -829,3 ± 83,6           | -815,2 ± 49,4 †          | 0,029    |
| FWHM esp (UH) | 143,1 ± 33,0             | 139,8 ± 31,9             | 121,0 ± 51,5            | 130,9 ± 28,2             | 0,561    |
| LAV esp (%)   | 2,7 ± 2,6                | 7,1 ± 4,2                | 19,4 ± 21,4 ‡           | 10,1 ± 8,9               | 0,008    |
| HAV esp (%)   | 2,1 ± 0,5                | 1,8 ± 0,6                | 1,9 ± 0,8               | 1,7 ± 0,6                | 0,485    |
| S1 esp (%)    | 2,3 ± 2,3                | 6,2 ± 3,7                | 16,1 ± 17,4 ‡           | 8,6 ± 7,19               | 0,07     |
| S2 esp (%)    | 11,0 ± 10,2              | 19,0 ± 7,1               | 19,0 ± 9,1              | 20,5 ± 10,7              | 0,072    |
| S3 esp (%)    | 20,7 ± 9,1               | 26,2 ± 5,5               | 21,5 ± 9,9              | 24,4 ± 8,2               | 0,326    |
| S4 esp (%)    | 21,2 ± 5,6               | 20,7 ± 9,1               | 18,8 ± 4,2              | 14,6 ± 6,5               | 0,109    |
| P15 esp (UH)  | -882,4 ± 36,1            | -923,9 ± 22,6            | -939,5 ± 51,6           | -923,0 ± 44,7 †          | 0,016    |
| P30 esp (UH)  | -850,6 ± 39,1            | -894,5 ± 22,3 †          | -913,3 ± 58,3           | -894,1 ± 46,4 †          | 0,013    |
| P45 esp (UH)  | -822,0 ± 43,0            | -869,1 ± 23,0 †          | -887,0 ± 62,7           | -867,5 ± 47,2 †          | 0,013    |
| P60 esp (UH)  | -788,2 ± 48,5            | -840,3 ± 26,8 †          | -852,5 ± 65,7           | -836,6 ± 50,1 †          | 0,016    |
| P75 esp (UH)  | -734,0 ± 57,9            | -795,5 ± 32,6 †          | -799,8 ± 75,0           | -789,9 ± 58,8 †          | 0,021    |
| P90 esp (UH)  | -588,4 ± 72,2            | -660,3 ± 55,0            | -661,8 ± 93,6           | -656,1 ± 82,7            | 0,065    |

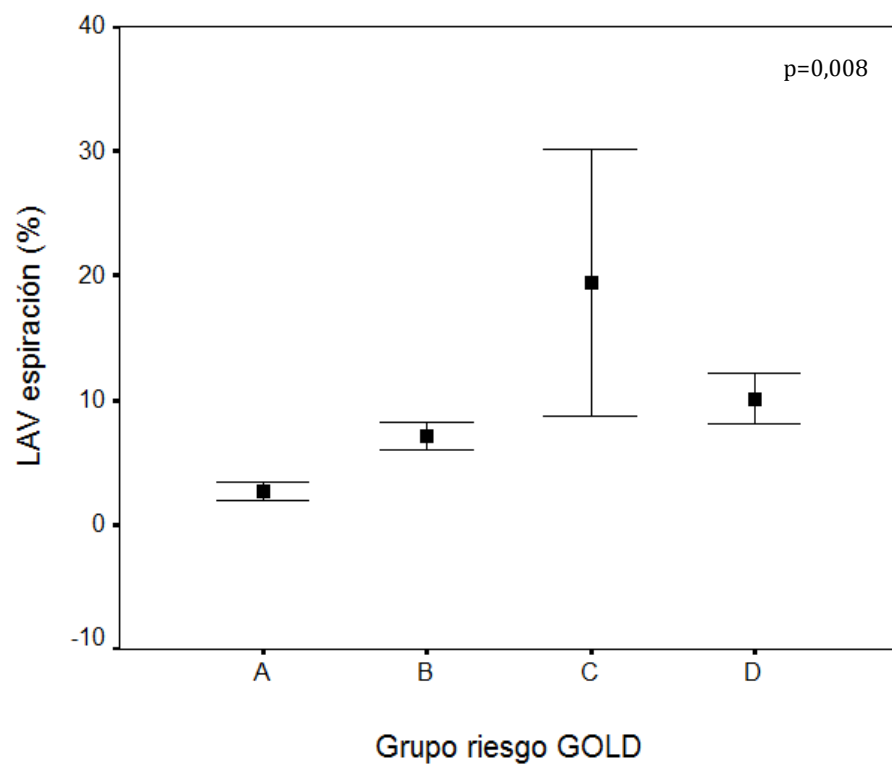
Abreviaturas: VPT=volumen pulmonar total; esp=espiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("*Full Width at Half Maximum*"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

Comparaciones: † p< 0,05 vs. grupo A; ‡ p< 0,01 vs. grupo A.

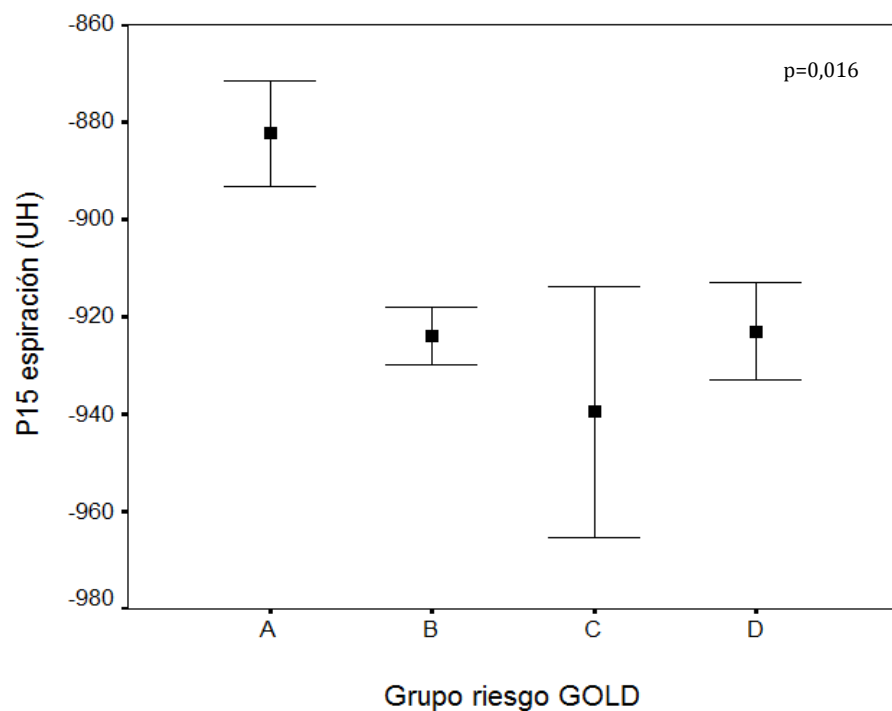
**Tabla 38.** Comparación de la diferencia inspiratoria-espiratoria de los parámetros de atenuación pulmonar en función del grupo de riesgo GOLD en los pacientes con EPOC

|                   | <b>Grupo A</b><br>(n=15) | <b>Grupo B</b><br>(n=16) | <b>Grupo C</b><br>(n=4) | <b>Grupo D</b><br>(n=23) | <b>p</b> |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| VPT insp-esp (ml) | 2133 ± 1269              | 1476 ± 55                | 1646 ± 966              | 1331 ± 1165              | 0,257    |
| MLD insp-esp (UH) | -86,5 ± 41,6             | -45,2 ± 26,4             | -50,8 ± 45,7            | -45,8 ± 46,4             | 0,044    |
| LAV insp-esp (%)  | 6,4 ± 6,1                | 6,5 ± 4,1                | 7,0 ± 4,1               | 5,7 ± 5,4                | 0,940    |
| HAV insp-esp (%)  | -0,8 ± 0,5               | -0,5 ± 0,4               | -0,7 ± 0,6              | -0,5 ± 0,5               | 0,278    |
| S1 insp-esp (%)   | 6,2 ± 5,8                | 6,3 ± 4,0                | 6,9 ± 3,8               | 5,4 ± 4,6                | 0,900    |
| S2 insp-esp (%)   | 22,9 ± 12,1              | 13,0 ± 8,6               | 15,0 ± 13,1             | 12,8 ± 11,1              | 0,078    |
| S3 insp-esp (%)   | 10,3 ± 16,4              | -0,2 ± 8,0               | -1,1 ± 9,4              | 1,5 ± 9,5                | 0,085    |
| S4 insp-esp (%)   | -8,5 ± 7,4               | -6,0 ± 4,6               | -6,6 ± 5,5              | -5,9 ± 5,0               | 0,624    |
| P15 insp-esp (UH) | -47,0 ± 25,9             | -15,7 ± 18,6 †           | -24,5 ± 29,2            | -24,2 ± 33,6             | 0,050    |
| P30 insp-esp (UH) | -58,2 ± 31,2             | -20,3 ± 25,0 †           | -31,5 ± 35,5            | -30,9 ± 38,0             | 0,044    |
| P45 insp-esp (UH) | -68,8 ± 37,1             | -24,2 ± 31,4             | -31,5 ± 37,0            | -37,3 ± 42,3             | 0,021    |
| P60 insp-esp (UH) | -81,8 ± 44,8             | -28,7 ± 39,2 †           | -49,8 ± 48,5            | -44,9 ± 48,4             | 0,039    |
| P75 insp-esp (UH) | -104,2 ± 57,7            | -36,4 ± 53,1 †           | -67,0 ± 61,4            | -57,2 ± 59,5             | 0,038    |
| P90 insp-esp (UH) | -146,7 ± 79,2            | -61,3 ± 86,6             | -102,8 ± 72,5           | -86,1 ± 81,6             | 0,082    |

Abreviaturas: VPT=volumen pulmonar total; insp-esp=diferencia inspiración-espiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("*Full Width at Half Maximum*"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH). Comparaciones: † p< 0,05 vs. grupo A.



**Figura 30.** Comparación del volumen de baja atenuación LAV (UH) en espiración entre los grupos de riesgo GOLD de la EPOC. Las líneas verticales representan un error estándar.

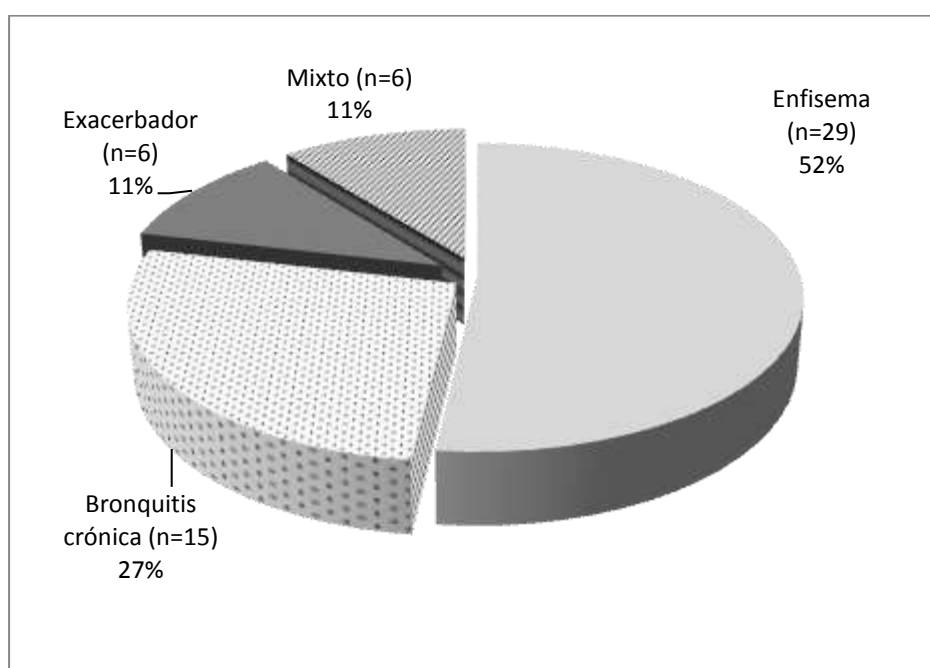


**Figura 31.** Comparación de la atenuación del percentil 15 en espiración entre los grupos de riesgo GOLD de la EPOC. Las líneas verticales representan un error estándar.



#### 4. Diferencias en la atenuación pulmonar en función de los fenotipos clínicos

La distribución por fenotipos clínicos de los pacientes con EPOC que hemos seleccionado se muestra en la figura 32. La mayoría de los enfermos correspondían al fenotipo enfisema no exacerbador (52%), seguidos por el fenotipo bronquitis crónica no exacerbador (27%). Sólo seis pacientes (11%) presentaban un fenotipo exacerbador y en otros tantos se estableció el diagnóstico de fenotipo mixto EPOC-asma.



**Figura 32.** Distribución de los distintos fenotipos clínicos de EPOC en la muestra del estudio

En las **tablas 39-41** se muestra la comparación de los distintos parámetros de atenuación pulmonar entre los cuatro fenotipos clínicos. Debido al pequeño tamaño muestral de los fenotipos exacerbador y mixto, sólo se detectan diferencias significativas entre los pacientes no exacerbadores con enfisema o bronquitis crónica. En concreto, los pacientes con enfisema tienen un índice de bullas mucho más elevado y valores

disminuidos de densidad pulmonar media espiratoria, área de alta atenuación en espiración y atenuación pulmonar en todos los percentiles durante la espiración.

**Tabla 39.** Comparación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración en función del fenotipo clínico de los pacientes con EPOC

|                       | <b>Enfisema no exacerbador</b> | <b>Bronquitis no exacerbador</b> | <b>Exacerbador</b> | <b>Mixto</b>  | <b>p</b> |
|-----------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|---------------|----------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | 3,5 ± 1,66                     | 1,5 ± 1,7 ‡                      | 3,8 ± 1,5          | 1,8 ± 2,0     | 0,005    |
| Clase 1               | 0,5 ± 0,19                     | 0,3 ± 0,2                        | 0,4 ± 0,2          | 0,4 ± 0,3     | 0,245    |
| Clase 2               | 0,7 ± 0,31                     | 0,5 ± 0,4                        | 0,7 ± 0,3          | 0,5 ± 0,3     | 0,109    |
| Clase 3               | 0,4 ± 0,38                     | 0,2 ± 0,2                        | 0,3 ± 0,2          | 0,2 ± 0,1     | 0,168    |
| Clase 4               | 7,5 ± 9,62                     | 2,7 ± 5,7                        | 11,9 ± 18,2        | 1,4 ± 1,7     | 0,201    |
| VPT insp (ml)         | 6229 ± 1474                    | 5617 ± 674                       | 7175 ± 1282        | 5391 ± 1528   | 0,082    |
| MLD insp (UH)         | -864,0 ± 22,7                  | -850,4 ± 21,9                    | -887,5 ± 23,3      | -838,8 ± 36,4 | 0,085    |
| FWHM insp (UH)        | 102,4 ± 21,5                   | 93,4 ± 16,5                      | 101,3 ± 31,1       | 100,8 ± 27,5  | 0,712    |
| LAV insp (%)          | 16,7 ± 9,8                     | 10,3 ± 7,8                       | 21,0 ± 16,4        | 7,5 ± 8,3     | 0,077    |
| HAV insp (%)          | 1,2 ± 0,3                      | 1,3 ± 0,3                        | 1,1 ± 0,2          | 1,2 ± 0,2     | 0,472    |
| S1 insp (%)           | 14,9 ± 8,0                     | 9,7 ± 7,3                        | 18,5 ± 13,3        | 7,0 ± 7,7     | 0,076    |
| S2 insp (%)           | 34,4 ± 9,6                     | 32,4 ± 9,8                       | 32,5 ± 8,5         | 27,7 ± 14,5   | 0,638    |
| S3 insp (%)           | 24,9 ± 5,8                     | 29,3 ± 7,3                       | 23,3 ± 7,0         | 29,7 ± 8,0    | 0,135    |
| S4 insp (%)           | 10,6 ± 4,3                     | 12,8 ± 7,1                       | 10,3 ± 3,8         | 16,2 ± 8,6    | 0,216    |
| P15 insp (UH)         | -948,4 ± 21,4                  | -931,2 ± 25,0                    | -955,5 ± 23,3      | -923,8 ± 24,0 | 0,036    |
| P30 insp (UH)         | -925,4 ± 22,7                  | -909,5 ± 27,9                    | -933,8 ± 25,1      | -900,8 ± 29,4 | 0,069    |
| P45 insp (UH)         | -904,7 ± 23,6                  | -890,3 ± 31,8                    | -853,8 ± 127,2     | -880,8 ± 34,0 | 0,161    |
| P60 insp (UH)         | -881,1 ± 26,3                  | -868,1 ± 36,9                    | -890,0 ± 23,9      | -859,0 ± 38,7 | 0,265    |
| P75 insp (UH)         | -846,3 ± 33,7                  | -832,7 ± 47,0                    | -855,0 ± 22,8      | -825,3 ± 46,4 | 0,465    |
| P90 insp (UH)         | -743,2 ± 53,6                  | -714,8 ± 70,5                    | -757,27 ± 28,8     | -725,5 ± 75,4 | 0,412    |
| VPT esp (ml)          | 4754 ± 1182                    | 3828 ± 855                       | 5019 ± 984         | 4339 ± 824    | 0,065    |

Abreviaturas: 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum");LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH). Comparaciones: ‡ p<0,01 vs. enfisema no exacerbador.

**Tabla 40.** Comparación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración en función del fenotipo clínico de los pacientes con EPOC

|               | <b>Enfisema no exacerbador</b> | <b>Bronquitis no exacerbador</b> | <b>Exacerbador</b> | <b>Mixto</b>  | <b>p</b> |
|---------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|---------------|----------|
| VPT esp (ml)  | 4754 ± 1182                    | 3828 ± 855                       | 5019 ± 984         | 4339 ± 824    | 0,065    |
| MLD esp (UH)  | -820,1 ± 31,9                  | -769,7 ± 59,2 †                  | -815,8 ± 39,8      | -788,5 ± 55,7 | 0,012    |
| FWHM esp (UH) | 132,5 ± 28,1                   | 141,8 ± 27,8                     | 134,7 ± 47,8       | 134,0 ± 33,0  | 0,861    |
| LAV esp (%)   | 9,8 ± 8,4                      | 4,9 ± 6,2                        | 13,5 ± 17,0        | 3,5 ± 3,2     | 0,156    |
| HAV esp (%)   | 1,7 ± 0,5                      | 2,3 ± 0,8 †                      | 1,8 ± 0,5          | 1,6 ± 0,3     | 0,020    |
| S1 esp (%)    | 8,3 ± 6,6                      | 4,3 ± 5,6                        | 11,3 ± 13,8        | 3,1 ± 2,9     | 0,153    |
| S2 esp (%)    | 20,7 ± 9,1                     | 12,4 ± 10,9                      | 17,3 ± 4,8         | 13,8 ± 9,1    | 0,071    |
| S3 esp (%)    | 25,9 ± 5,5                     | 19,5 ± 9,8                       | 23,0 ± 7,0         | 21,1 ± 12,5   | 0,122    |
| S4 esp (%)    | 17,7 ± 5,4                     | 19,4 ± 6,6                       | 17,6 ± 5,9         | 20,5 ± 4,3    | 0,721    |
| P15 esp (UH)  | -929,1 ± 29,2                  | -889,4 ± 52,9 †                  | -930,7 ± 34,4      | -891,5 ± 45,3 | 0,017    |
| P30 esp (UH)  | -900,4 ± 30,1                  | -859,1 ± 54,6 †                  | -900,3 ± 40,2      | -861,5 ± 50,2 | 0,020    |
| P45 esp (UH)  | -874,3 ± 30,5                  | -831,6 ± 57,1 †                  | -872,3 ± 43,0      | -835,3 ± 55,7 | 0,024    |
| P60 esp (UH)  | -844,4 ± 32,8                  | -798,9 ± 61,7 †                  | -837,5 ± 42,3      | -806,0 ± 62,0 | 0,032    |
| P75 esp (UH)  | -799,2 ± 40,7                  | -746,0 ± 71,3 †                  | -782,8 ± 43,8      | -761,3 ± 70,6 | 0,041    |
| P90 esp (UH)  | -668,1 ± 62,6                  | -595,5 ± 90,8 †                  | -636,5 ± 59,9      | -635,3 ± 72,7 | 0,046    |

Abreviaturas: VPT=volumen pulmonar total; esp=espiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH). Comparaciones: † p < 0,050 vs enfisema no exacerbador.

**Tabla 41.** Comparación de la diferencia inspiratoria-espiratoria de los parámetros de atenuación pulmonar en función del fenotipo clínico de los pacientes con EPOC

|                   | <b>Enfisema no exacerbador</b> | <b>Bronquitis no exacerbador</b> | <b>Exacerbador</b> | <b>Mixto</b>  | <b>p</b> |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|---------------|----------|
| VPT insp-esp (ml) | 1475 ± 1029                    | 1790 ± 1093                      | 2155 ± 1178        | 1053 ± 1097   | 0,345    |
| MLD insp-esp (UH) | -43,9 ± 30,4                   | -80,8 ± 52,7                     | -54,7 ± 34,0       | -50,3 ± 59,7  | 0,085    |
| LAV insp-esp (%)  | 6,9 ± 4,5                      | 5,5 ± 4,4                        | 7,5 ± 7,6          | 4,1 ± 6,1     | 0,625    |
| HAV insp-esp (%)  | -0,5 ± 0,3                     | -0,9 ± 0,6 †                     | -0,6 ± 0,4         | -0,4 ± 0,5    | 0,030    |
| S1 insp-esp (%)   | 6,6 ± 4,2                      | 5,4 ± 4,2                        | 7,2 ± 6,4          | 3,9 ± 5,8     | 0,619    |
| S2 insp-esp (%)   | 13,7 ± 11,1                    | 19,9 ± 10,8                      | 15,2 ± 10,9        | 13,9 ± 12,6   | 0,445    |
| S3 insp-esp (%)   | -1,0 ± 7,7                     | 9,9 ± 15,0 †                     | -0,7 ± 4,2         | 4,6 ± 19,1    | 0,047    |
| S4 insp-esp (%)   | -7,1 ± 5,1                     | -6,5 ± 5,0                       | -7,3 ± 5,8         | -4,3 ± 9,7    | 0,807    |
| P15 insp-esp (UH) | -19,3 ± 14,9                   | -41,8 ± 47,2                     | -24,8 ± 18,9       | -32,3 ± 37,7  | 0,171    |
| P30 insp-esp (UH) | -25,0 ± 18,9                   | -50,4 ± 53,9                     | -33,5 ± 24,9       | -39,3 ± 46,2  | 0,208    |
| P45 insp-esp (UH) | -30,4 ± 22,9                   | -58,8 ± 61,4                     | 18,5 ± 167,8       | -45,5 ± 54,0  | 0,166    |
| P60 insp-esp (UH) | -36,7 ± 28,0                   | -69,2 ± 71,7                     | -52,5 ± 34,2       | -53,0 ± 63,0  | 0,258    |
| P75 insp-esp (UH) | -47,0 ± 37,0                   | -86,7 ± 90,6                     | -72,2 ± 44,8       | -64,0 ± 78,1  | 0,281    |
| P90 insp-esp (UH) | -75,2 ± 61,3                   | -119,3 ± 120,8                   | -120,7 ± 68,6      | -90,3 ± 105,1 | 0,401    |

Abreviaturas: VPT=volumen pulmonar total; insp-esp=diferencia inspiración-espiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH). Comparaciones: † p < 0,050 vs enfisema no exacerbador.

Para identificar la capacidad discriminante de enfisema frente a bronquitis crónica en pacientes no exacerbadores, se determinan las áreas bajo la curva de los parámetros que mostraron diferencias significativas entre ambos fenotipos clínicos (**Tabla 42**).

**Tabla 42.** Áreas bajo la curva para discriminar enfisema de bronquitis crónica en pacientes no exacerbadores con EPOC

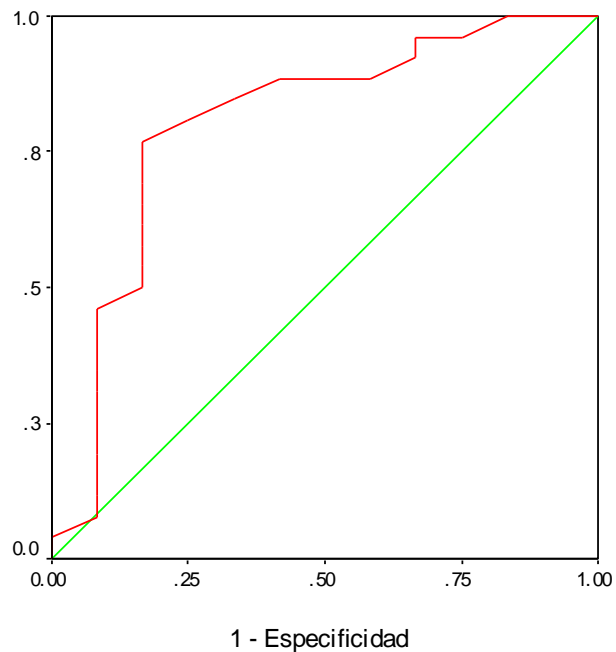
| Variables             | Área  | E.T.  | p     | I.C. asintótico al 95% |          |
|-----------------------|-------|-------|-------|------------------------|----------|
|                       |       |       |       | Inferior               | Superior |
| <i>SD Bulla Index</i> | 0,803 | 0,086 | 0,003 | 0,635                  | 0,971    |
| MLD esp (UH)          | 0,780 | 0,092 | 0,006 | 0,600                  | 0,961    |
| HAV esp (%)           | 0,753 | 0,092 | 0,013 | 0,573                  | 0,933    |
| P15 esp (UH)          | 0,702 | 0,096 | 0,048 | 0,513                  | 0,891    |
| P30 esp (UH)          | 0,734 | 0,091 | 0,022 | 0,555                  | 0,913    |
| P45 esp (UH)          | 0,748 | 0,091 | 0,015 | 0,569                  | 0,928    |
| P60 esp (UH)          | 0,745 | 0,093 | 0,016 | 0,564                  | 0,927    |
| P75 esp (UH)          | 0,742 | 0,094 | 0,018 | 0,558                  | 0,926    |
| P90 esp (UH)          | 0,748 | 0,091 | 0,015 | 0,569                  | 0,927    |
| HAV insp-esp (%)      | 0,723 | 0,096 | 0,029 | 0,535                  | 0,911    |
| S3 insp-esp (%)       | 0,679 | 0,103 | 0,079 | 0,478                  | 0,881    |

Abreviaturas: SD Bulla Index=índice de bullas; MLD=densidad pulmonar media; HAV=área de alta atenuación; P=percentil; S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); UH=unidades Hounsfield; esp=expiratorio; insp-esp=diferencia inspiración-expiración; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

De todos los parámetros evaluados, el índice de bullas alcanza la mayor rentabilidad, con un área bajo la curva superior a 0,8 (**Figura 33**). Además, se ha comprobado que el punto de corte óptimo es 2,0. Así un índice de bullas  $\geq 2,0$ , alcanza el siguiente rendimiento diagnóstico para detectar enfisema frente al fenotipo bronquitis crónica no exacerbador:

- sensibilidad: 80,8 (60,0 - 92,7) %
- especificidad: 75,0 (42,8 – 93,9) %
- valor predictivo positivo: 87,5 (66,5-96,7) %
- valor predictivo negativo: 64,3 (35,6 – 86,0) %
- fiabilidad: 79,0 (62,2 – 89,9) %

- cociente de probabilidad positivo: 3,23 (1,2 – 8,8) %
- cociente de probabilidad negativo: 0,26 (0,1 – 0,6)



**Figura 33.** Curva ROC del índice de bullas para la identificación de enfisema en pacientes no exacerbadores con EPOC

Para corroborar la identificación del parámetro con más capacidad discriminativa, se introdujeron todas las variables de la tabla 42 en un modelo de regresión logística múltiple, que retuvo al índice de bullas como determinante independiente del diagnóstico de enfisema no exacerbador ( $r^2=0,325$ ) (**Tabla 43**).

**Tabla 43.** Parámetros relacionados independientemente con el diagnóstico de enfisema en pacientes no exacerbadores con EPOC

| Variables      | B      | E.T.  | p     | Odds ratio | I.C. 95% |          |
|----------------|--------|-------|-------|------------|----------|----------|
|                |        |       |       |            | Inferior | Superior |
| 3D Bulla Index | -0,660 | 0,239 | 0,006 | 0,517      | 0,324    | 0,826    |
| Constante      | 0,869  | 0,649 | 0,180 | 2,385      | -        | -        |

Abreviaturas: 3D Bulla Index=índice de bullas; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

## 5. Relación entre la atenuación pulmonar y diversas variables clínicas

En la **tabla 44** se recoge la relación entre las variables de atenuación pulmonar analizadas en los pacientes con EPOC y el número de ciclos de antibióticos y corticosteroides sistémicos realizados en el año previo, el número de ingresos por exacerbación de EPOC en los últimos 12 meses y la puntuación de la disnea basal en la escala mMRC.

Mientras que no se aprecia relación alguna con el tratamiento de las exacerbaciones moderadas, el número de ingresos hospitalarios guarda una relación directamente proporcional con el área del subrango 2 en espiración y las diferencias inspiratoria-espiratoria de la atenuación pulmonar media y del área de alta atenuación (**Tabla 44**).

A su vez, la intensidad de la disnea se relaciona de forma directamente proporcional con el porcentaje de bullas de clase 1 y clase 2, con el área de alta atenuación en inspiración y con el área del subrango 2 en espiración, mientras que guarda una relación inversamente proporcional con la atenuación de todos los percentiles en espiración (**Tabla 44**).



**Tabla 44.** Relación entre las medidas de atenuación pulmonar y las variables clínicas de los pacientes con EPOC

|                       | Nº ciclos<br>antibióticos | Nº ciclos<br>corticoides | Nº ingresos año<br>previo | mMRC                     |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r=0,009; p=0,953          | r=-0,104; p=0,519        | r=0,058; p=0,721          | r=0,209; p=0,159         |
| Clase 1               | r=-0,079; p=0,618         | r=-0,004; p=0,978        | r=0,186; p=0,250          | <b>r=0,302; p=0,039</b>  |
| Clase 2               | r=-0,073; p=0,645         | r=-0,066; p=0,683        | r=0,060; p=0,714          | <b>r=0,335; p=0,022</b>  |
| Clase 3               | r=-0,068; p=0,667         | r=-0,113; p=0,483        | r=0,032; p=0,843          | r=-0,017; p=0,912        |
| Clase 4               | r=0,116; p=0,465          | r=-0,102; p=0,527        | r=0,011; p=0,948          | r=0,070; p=0,641         |
| VPT insp (ml)         | r=0,060; p=0,707          | r=-0,112; p=0,486        | r=-0,092; p=0,573         | r=-0,206; p=0,165        |
| MLD insp (UH)         | r=-0,038; p=0,813         | r=0,216; p=0,175         | r=0,119; p=0,464          | r=0,120 ; p=0,421        |
| FWHM insp (UH)        | r=-0,163; p=0,303         | r=0,106; p=0,508         | r=0,038; p=0,818          | r=0,257; p=0,081         |
| LAV insp (%)          | r=0,073; p=0,645          | r=-0,146; p=0,363        | r=-0,115; p=0,478         | r=0,021; p=0,888         |
| HAV insp (%)          | r=-0,034; p=0,829         | r=0,108; p=0,503         | r=-0,074; p=0,649         | <b>r=0,383; p=0,008</b>  |
| S1 insp (%)           | r=0,064; p=0,685          | r=-0,143; p=0,371        | r=-0,114; p=0,484         | r=0,018; p=0,906         |
| S2 insp (%)           | r=0,071; p=0,648          | r=-0,051; p=0,753        | r=-0,019; p=0,095         | r=-0,090; p=0,547        |
| S3 insp (%)           | r=-0,172; p=0,275         | r=-0,070; p=0,665        | r=0,006; p=0,971          | r=-0,042; p=0,778        |
| S4 insp (%)           | r=-0,104; p=0,513         | r=0,139; p=0,386         | r=0,078; p=0,631          | r=-0,004; p=0,977        |
| P15 insp (UH)         | r=-0,061; p=0,703         | r=0,135; p=0,401         | r=0,099; p=0,543          | r=-0,114; p=0,446        |
| P30 insp (UH)         | r=-0,086; p=0,588         | r=0,145; p=0,367         | r=0,096; p=0,554          | r=-0,067; p=0,655        |
| P45 insp (UH)         | r=0,145; p=0,360          | r=0,009; p=0,957         | r=-0,012; p=0,941         | r=-0,030; p=0,841        |
| P60 insp (UH)         | r=-0,088; p=0,580         | r=0,129; p=0,421         | r=0,068; p=0,677          | r=-0,001; p=0,994        |
| P75 insp (UH)         | r=-0,069; p=0,664         | r=0,112; p=0,486         | r=0,049; p=0,766          | r=0,040; p=0,791         |
| P90 insp (UH)         | r=-0,017; p=0,912         | r=0,096; p=0,552         | r=0,021; p=0,899          | r=0,114; p=0,444         |
| VPT esp (ml)          | r=-0,022; p=0,888         | r=0,027; p=0,865         | r=0,164; p=0,312          | r=0,086; p=0,565         |
| MLD esp (UH)          | r=-0,020; p=0,901         | r=-0,057; p=0,725        | r=-0,257; p=0,109         | r=-0,263; p=0,074        |
| FWHM esp (UH)         | r=-0,226; p=0,151         | r=-0,098; p=0,543        | r=-0,268; p=0,094         | r=-0,072; p=0,632        |
| LAV esp (%)           | r=0,085; p=0,591          | r=-0,087; p=0,586        | r=0,015; p=0,927          | r=0,108; p=0,470         |
| HAV esp (%)           | r=0,001; p=0,993          | r=-0,057; p=0,722        | r=-0,302; p=0,058         | r=-0,027; p=0,857        |
| S1 esp (%)            | r=0,075; p=0,636          | r=-0,075; p=0,642        | r=0,036; p=0,826          | r=0,122; p=0,412         |
| S2 esp (%)            | r=-0,042; p=0,800         | r=0,080; p=0,620         | <b>r=0,317; p=0,046</b>   | <b>r=0,295; p=0,044</b>  |
| S3 esp (%)            | r=0,015; p=0,923          | r=0,155; p=0,475         | r=0,240; p=0,135          | r=0,238; p=0,107         |
| S4 esp (%)            | r=0,004; p=0,979          | r=0,103; p=0,522         | r=-0,093; p=0,570         | r=-0,131; p=0,379        |
| P15 esp (UH)          | r=0,031; p=0,844          | r=-0,032; p=0,844        | r=-0,125; p=0,442         | <b>r=-0,345; p=0,017</b> |
| P30 esp (UH)          | r=0,020; p=0,902          | r=-0,047; p=0,770        | r=-0,156; p=0,337         | <b>r=-0,360; p=0,013</b> |
| P45 esp (UH)          | r=0,012; p=0,942          | r=-0,066; p=0,684        | r=-0,185; p=0,253         | <b>r=-0,368; p=0,011</b> |
| P60 esp (UH)          | r=0,023; p=0,884          | r=-0,084; p=0,601        | r=-0,217; p=0,178         | <b>r=-0,373; p=0,010</b> |
| P75 esp (UH)          | r=0,051; p=0,749          | r=-0,107; p=0,504        | r=-0,257; p=0,109         | <b>r=-0,367; p=0,011</b> |
| P90 esp (UH)          | r=0,096; p=0,546          | r=-0,157; p=0,327        | r=-0,307; p=0,054         | <b>r=-0,304; p=0,037</b> |
| VPT insp-esp (ml)     | r=0,095; p=0,549          | r=-0,160; p=0,317        | r=-0,275; p=0,086         | <b>r=-0,360; p=0,013</b> |
| MLD insp-esp (UH)     | r=0,001; p=0,997          | r=0,186; p=0,245         | <b>r=0,353; p=0,026</b>   | <b>r=0,385; p=0,008</b>  |
| LAV insp-esp (%)      | r=0,004; p=0,981          | r=-0,148; p=0,355        | r=-0,263; p=0,101         | r=-0,141; p=0,344        |
| HAV insp-esp (%)      | r=-0,021; p=0,895         | r=0,131; p=0,413         | <b>r=0,330; p=0,038</b>   | r=0,285; p=0,052         |
| S1 insp-esp (%)       | r=0,005; p=0,974          | r=-0,155; p=0,332        | r=-0,274; p=0,088         | r=-0,156; p=0,296        |
| S2 insp-esp (%)       | r=0,098; p=0,536          | r=-0,112; p=0,486        | r=-0,288; p=0,071         | <b>r=-0,347; p=0,017</b> |
| S3 insp-esp (%)       | r=-0,104; p=0,513         | r=-0,116; p=0,469        | r=-0,161; p=0,322         | r=-0,178; p=0,231        |
| S4 insp-esp (%)       | r=-0,110; p=0,489         | r=0,039; p=0,809         | r=0,169; p=0,297          | r=0,129; p=0,388         |
| P15 insp-esp (UH)     | r=-0,089; p=0,576         | r=0,147; p=0,361         | r=0,244; p=0,129          | <b>r=0,410; p=0,004</b>  |
| P30 insp-esp (UH)     | r=-0,085; p=0,495         | r=0,158; p=0,322         | r=0,254; p=0,114          | r=0,410; p=0,004         |
| P45 insp-esp (UH)     | r=0,096; p=0,544          | r=0,046; p=0,744         | r=0,105; p=0,520          | r=0,199; p=0,181         |
| P60 insp-esp (UH)     | r=-0,078; p=0,622         | r=0,165; p=0,304         | r=0,259; p=0,106          | <b>r=0,388; p=0,007</b>  |
| P75 insp-esp (UH)     | r=-0,088; p=0,578         | r=0,166; p=0,300         | r=0,265; p=0,098          | <b>r=0,371; p=0,010</b>  |
| P90 insp-esp (UH)     | r=-0,097; p=0,542         | r=0,203; p=0,203         | r=0,284; p=0,075          | <b>r=0,350; p=0,016</b>  |

Abreviaturas: 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=espiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH); r=coeficiente de correlación de Pearson; mMRC=escala de disnea modificada del Medical Research Council.

La **tabla 45** presenta la relación de las variables de atenuación pulmonar analizadas con las puntuaciones de los pacientes con EPOC en las escalas multidimensionales BODE y ADO.

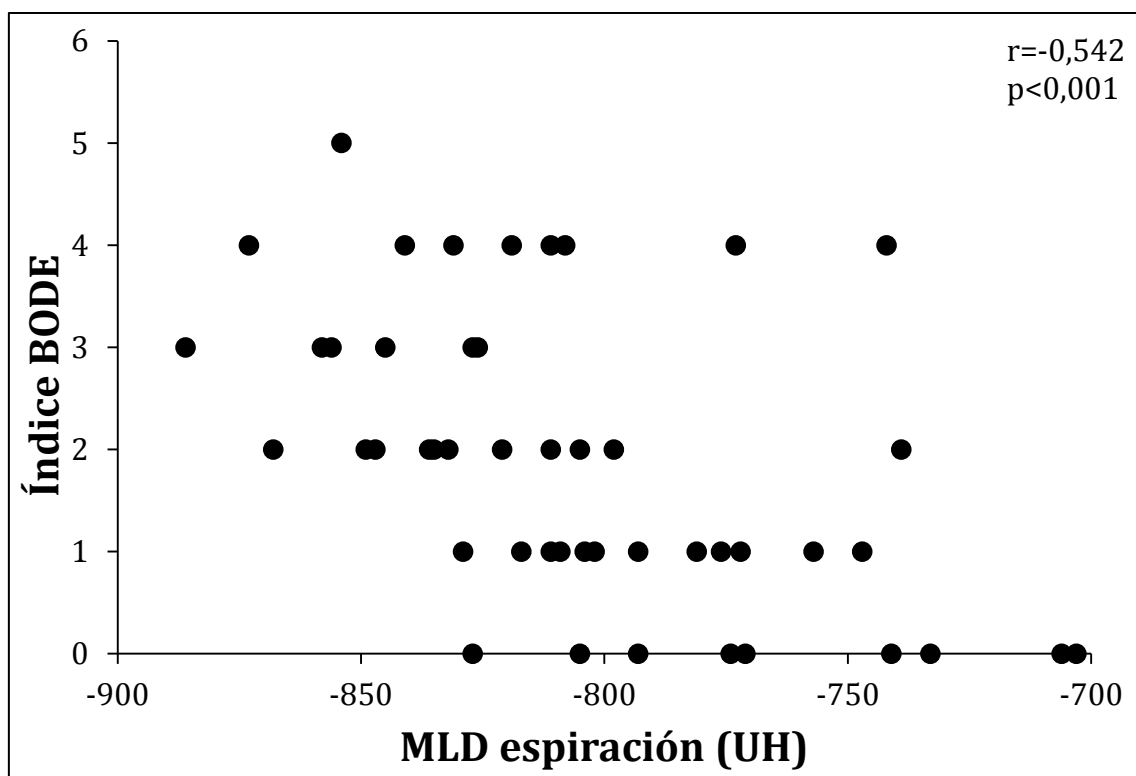
La puntuación de gravedad en la escala ADO se relaciona con el área de alta atenuación en inspiración y con los percentiles en espiración. Por el contrario, la puntuación del índice BODE presenta relación con el índice de bullas y con un elevado número de parámetros de atenuación pulmonar, tanto en inspiración como en espiración (**Tabla 45**) (**Figuras 34-37**).

Todas las variables que mantenían una relación significativa con el índice BODE fueron introducidas en un modelo de regresión lineal múltiple, que únicamente retuvo al percentil 75 en espiración como determinante independiente (**Tabla 46**).

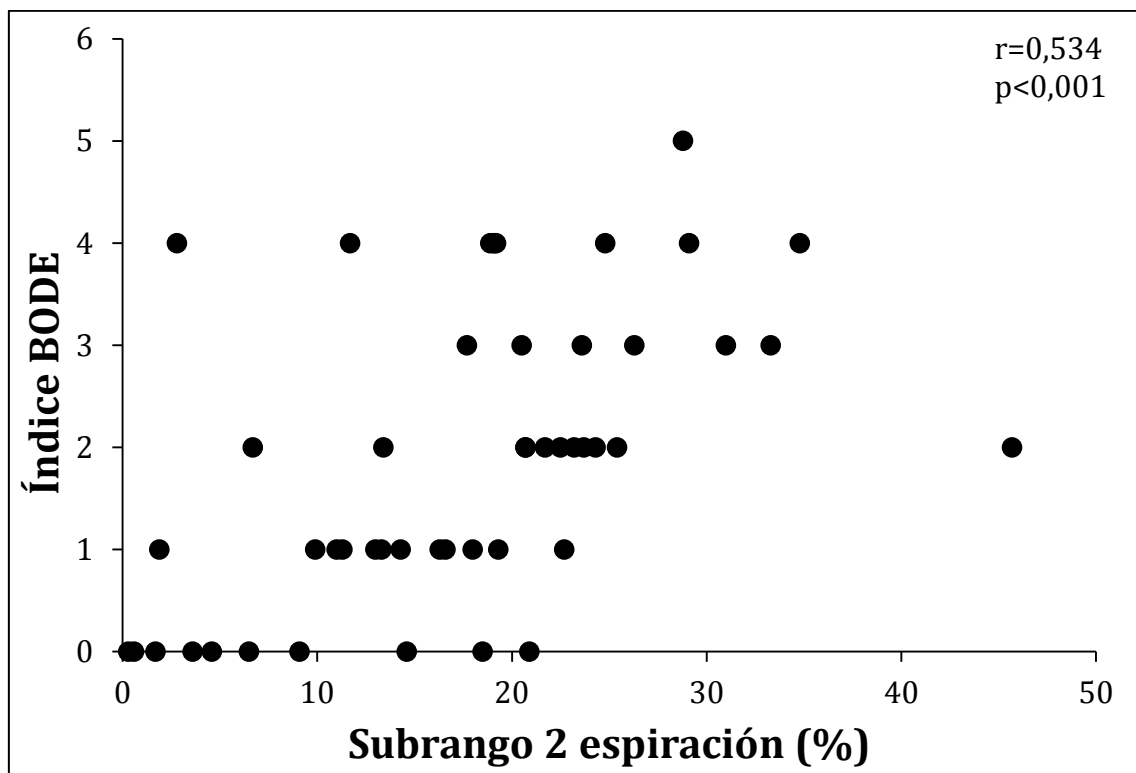
**Tabla 45.** Relación entre las medidas de atenuación pulmonar y la puntuación de los pacientes con EPOC en dos escalas mutidimensionales de gravedad

|                   | Índice BODE                 | Índice ADO               |
|-------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 3D Bulla Index    | <b>r=0,418; p=0,003</b>     | r=0,100; p=0,503         |
| Clase 1           | <b>r=0,387; p=0,007</b>     | r=0,299; p=0,041         |
| Clase 2           | <b>r=0,393; p=0,006</b>     | r=0,192; p=0,196         |
| Clase 3           | r=0,035; p=0,812            | r=-0,047; p=0,752        |
| Clase 4           | <b>r=0,381; p=0,008</b>     | r=0,074; p=0,623         |
| VPT insp (ml)     | r=-0,135; p=0,359           | r=-0,268; p=0,068        |
| MLD insp (UH)     | r=-0,145; p=0,325           | r=-0,006; p=0,969        |
| FWHM insp (UH)    | r=0,195; p=0,183            | r=0,034; p=0,822         |
| LAV insp (%)      | r=0,279; p=0,054            | r=0,058; p=0,701         |
| HAV insp (%)      | r=0,104; p=0,483            | <b>r=0,324; p=0,026</b>  |
| S1 insp (%)       | r=0,285; p=0,050            | r=0,066; p=0,658         |
| S2 insp (%)       | r=-0,005; p=0,973           | r=0,115; p=0,441         |
| S3 insp (%)       | r=-0,268; p=0,066           | r=-0,157; p=0,291        |
| S4 insp (%)       | r=-0,145; p=0,324           | r=-0,156; p=0,296        |
| P15 insp (UH)     | <b>r=-0,331; p=0,022</b>    | r=-0,156; p=0,296        |
| P30 insp (UH)     | <b>r=-0,293; p=0,044</b>    | r=-0,142; p=0,342        |
| P45 insp (UH)     | r=-0,019; p=0,898           | r=0,022; p=0,883         |
| P60 insp (UH)     | r=-0,218; p=0,137           | r=-0,098; p=0,511        |
| P75 insp (UH)     | r=-0,165; p=0,261           | r=-0,048; p=0,749        |
| P90 insp (UH)     | r=-0,110; p=0,456           | r=0,061; p=0,682         |
| VPT esp (ml)      | r=0,263; p=0,070            | r=-0,097; p=0,514        |
| MLD esp (UH)      | <b>r=-0,542; p&lt;0,001</b> | r=-0,194; p=0,190        |
| FWHM esp (UH)     | r=-0,278; p=0,055           | r=-0,140; p=0,346        |
| LAV esp (%)       | <b>r=0,401; p=0,005</b>     | r=0,070; p=0,638         |
| HAV esp (%)       | <b>r=-0,314; p=0,030</b>    | r=0,121; p=0,416         |
| S1 esp (%)        | <b>r=0,423; p=0,003</b>     | r=0,085; p=0,569         |
| S2 esp (%)        | <b>r=0,534; p&lt;0,001</b>  | r=0,284; p=0,053         |
| S3 esp (%)        | r=0,282; p=0,052            | r=0,225; p=0,128         |
| S4 esp (%)        | <b>r=-0,322; p=0,026</b>    | r=-0,188; p=0,207        |
| P15 esp (UH)      | <b>r=-0,526; p&lt;0,001</b> | <b>r=-0,300; p=0,041</b> |
| P30 esp (UH)      | <b>r=-0,558; p&lt;0,001</b> | <b>r=-0,328; p=0,024</b> |
| P45 esp (UH)      | <b>r=-0,672; p&lt;0,001</b> | <b>r=-0,341; p=0,019</b> |
| P60 esp (UH)      | <b>r=-0,581; p&lt;0,001</b> | <b>r=-0,338; p=0,020</b> |
| P75 esp (UH)      | <b>r=-0,584; p&lt;0,001</b> | <b>r=-0,307; p=0,036</b> |
| P90 esp (UH)      | <b>r=-0,562; p&lt;0,001</b> | r=-0,237; p=0,108        |
| VPT insp-esp (ml) | <b>r=-0,449; p=0,001</b>    | r=-0,251; p=0,089        |
| MLD insp-esp (UH) | <b>r=0,529; p&lt;0,001</b>  | r=0,221; p=0,136         |
| LAV insp-esp (%)  | r=-0,113; p=0,446           | r=-0,002; p=0,988        |
| HAV insp-esp (%)  | <b>r=0,447; p=0,001</b>     | r=0,057; p=0,702         |
| S1 insp-esp (%)   | r=-0,114; p=0,440           | r=-0,006; p=0,970        |
| S2 insp-esp (%)   | <b>r=-0,480; p=0,001</b>    | r=-0,152; p=0,309        |
| S3 insp-esp (%)   | <b>r=-0,338; p=0,019</b>    | r=-0,238; p=0,107        |
| S4 insp-esp (%)   | r=0,179; p=0,223            | r=0,025; p=0,866         |
| P15 insp-esp (UH) | <b>r=0,463; p=0,001</b>     | <b>r=0,300; p=0,041</b>  |
| P30 insp-esp (UH) | <b>r=0,474; p=0,001</b>     | <b>r=0,304; p=0,038</b>  |
| P45 insp-esp (UH) | <b>r=0,355; p=0,013</b>     | r=0,222; p=0,134         |
| P60 insp-esp (UH) | <b>r=0,461; p=0,001</b>     | r=0,281; p=0,056         |
| P75 insp-esp (UH) | <b>r=0,451; p=0,001</b>     | r=0,256; p=0,082         |
| P90 insp-esp (UH) | <b>r=0,434; p=0,002</b>     | r=0,253; p=0,086         |

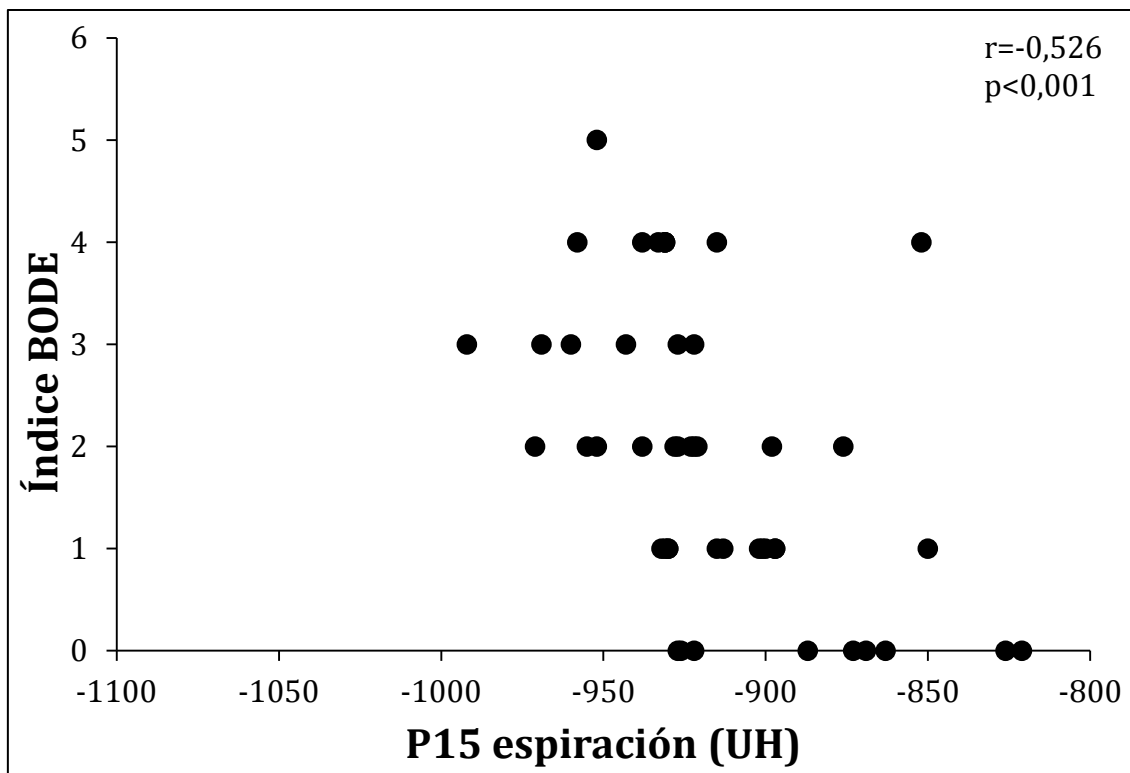
Abreviaturas: 3D Bulla Index=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH); r=coeficiente de correlación de Pearson.



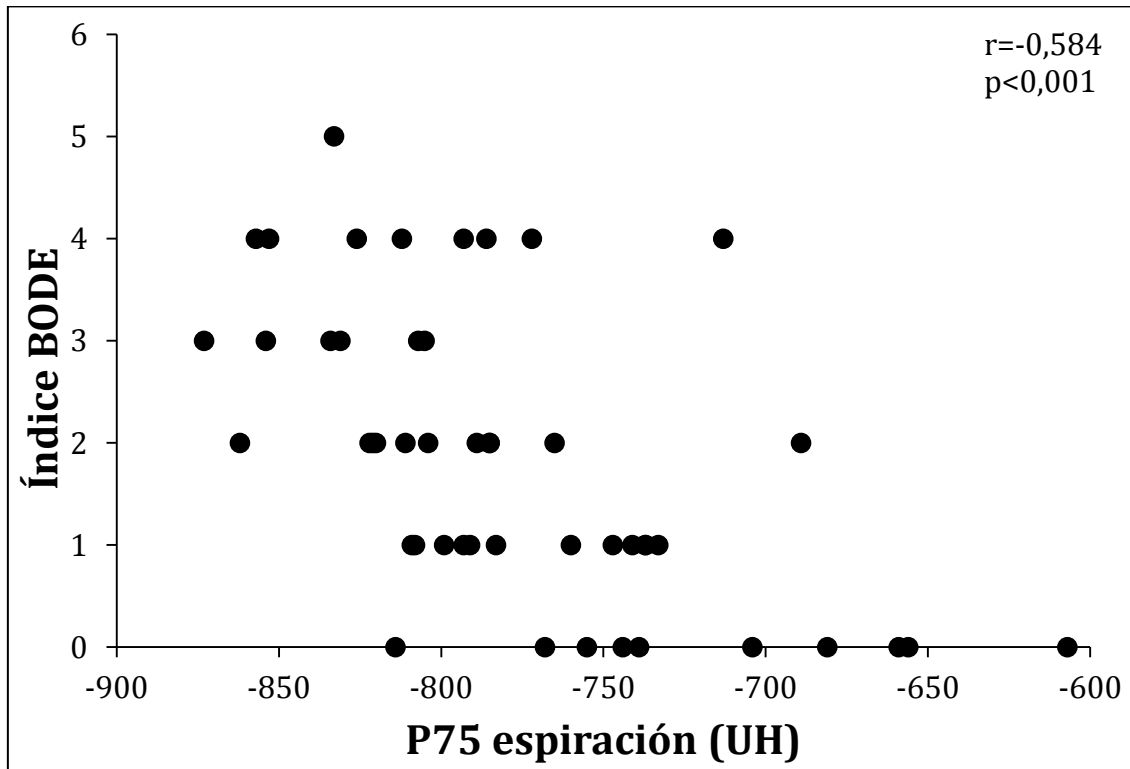
**Figura 34.** Relación entre la atenuación pulmonar media (MLD) en espiración y el índice BODE en pacientes con EPOC



**Figura 35.** Relación entre el subrango 2 en espiración y el índice BODE en pacientes con EPOC



**Figura 36.** Relación entre la atenuación pulmonar en el percentil 15 en espiración y el índice BODE en pacientes con EPOC



**Figura 37.** Relación entre la atenuación pulmonar en el percentil 75 en espiración y el índice BODE en pacientes con EPOC

**Tabla 46.** Parámetros de atenuación pulmonar relacionados independientemente con la puntuación del índice BODE por los pacientes con EPOC

|           | Coeficientes no estandarizados |       | Coeficientes estandarizados | P      | I.C. 95% de B    | r <sup>2</sup> | E.T.E. |
|-----------|--------------------------------|-------|-----------------------------|--------|------------------|----------------|--------|
|           | B                              | E.T.  |                             |        |                  |                |        |
| P75 esp   | -0,015                         | 0,003 | -0,584                      | <0,001 | -0,21 a -0,009   | 0,340          | 1,158  |
| Constante | -9,515                         | 2,339 | -                           | <0,001 | -14,223 a -4,806 | -              | -      |

Abreviaturas: B=coeficiente de relación; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza; r<sup>2</sup>=coeficiente de determinación; E.T.E.=error típico de la estimación.

## 6. Relación entre la atenuación pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EPOC

Con respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, las relaciones de los parámetros de atenuación pulmonar son menos numerosas y más débiles (**tablas 47 y 48**). La puntuación del cuestionario CAT ("*COPD Assessment Test*") se relaciona con la anchura a mitad de pico en inspiración y con los cambios entre inspiración y espiración en el volumen pulmonar total, densidad pulmonar media, áreas de baja y alta atenuación, áreas de los subrangos 1 y 2, y atenuación media de todos los percentiles (**Tabla 47**).

Por otra parte, el cuestionario respiratorio St. George, mantiene una relación más intensa con el índice de bullas y con los porcentajes de bullas de clases 1 y 2, además de con la densidad pulmonar media en espiración, el porcentaje del subrango 2 en espiración y los percentiles 60 y 75 en espiración (**Tabla 47**). De los distintos dominios del cuestionario respiratorio St. George el que muestra una mayor relación con la atenuación pulmonar es el de actividad (**Tabla 48**).

**Tabla 47.** Relación entre las medidas de atenuación pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con EPOC

|                   | CAT                      | SGRQ total               |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| 3D Bulla Index    | r=0,258; p=0,077         | <b>r=0,338; p=0,018</b>  |
| Clase 1           | r=0,187; p=0,204         | <b>r=0,299; p=0,037</b>  |
| Clase 2           | r=0,276; p=0,058         | <b>r=0,342; p=0,016</b>  |
| Clase 3           | r=0,018; p=0,903         | r=0,963; p=0,527         |
| Clase 4           | r=0,118; p=0,424         | r=0,106; p=0,468         |
| VPT insp (ml)     | r=-0,168; p=0,253        | r=-0,053; p=0,717        |
| MLD insp (UH)     | r=0,142; p=0,334         | r=-0,70; p=0,632         |
| FWHM insp (UH)    | <b>r=0,329; p=0,022</b>  | r=0,214; p=0,139         |
| LAV insp (%)      | r=-0,052; p=0,726        | r=0,060; p=0,681         |
| HAV insp (%)      | r=0,079; p=0,592         | r=0,071; p=0,627         |
| S1 insp (%)       | r=-0,066; p=0,656        | r=0,069; p=0,640         |
| S2 insp (%)       | r=-0,180; p=0,221        | r=0,038; p=0,795         |
| S3 insp (%)       | r=0,075; p=0,611         | r=-0,002; p=0,992        |
| S4 insp (%)       | r=0,156; p=0,290         | r=-0,090; p=0,540        |
| P15 insp (UH)     | r=-0,014; p=0,924        | r=-0,154; p=0,291        |
| P30 insp (UH)     | r=0,049; p=0,741         | r=-0,116; p=0,425        |
| P45 insp (UH)     | r=0,079; p=0,595         | r=-0,083; p=0,572        |
| P60 insp (UH)     | r=0,095; p=0,521         | r=-0,094; p=0,521        |
| P75 insp (UH)     | r=0,100; p=0,497         | r=-0,077; p=0,598        |
| P90 insp (UH)     | r=0,109; p=0,461         | r=-0,050; p=0,732        |
| VPT esp (ml)      | r=0,189; p=0,198         | r=0,162; p=0,265         |
| MLD esp (UH)      | r=-0,274; p=0,059        | <b>r=-0,294; p=0,040</b> |
| FWHM esp (UH)     | r=-0,093; p=0,532        | r=-0,117; p=0,424        |
| LAV esp (%)       | r=0,146; p=0,321         | r=0,128; p=0,381         |
| HAV esp (%)       | r=-0,253; p=0,082        | r=-0,174; p=0,232        |
| S1 esp (%)        | r=0,158; p=0,283         | r=0,146; p=0,316         |
| S2 esp (%)        | r=0,242; p=0,098         | <b>r=0,310; p=0,030</b>  |
| S3 esp (%)        | r=0,178; p=0,227         | r=0,211; p=0,145         |
| S4 esp (%)        | r=-0,053; p=0,721        | r=-0,096; p=0,510        |
| P15 esp (UH)      | r=-0,237; p=0,105        | r=-0,258; p=0,073        |
| P30 esp (UH)      | r=-0,235; p=0,108        | r=-0,263; p=0,068        |
| P45 esp (UH)      | r=-0,244; p=0,094        | r=-0,275; p=0,056        |
| P60 esp (UH)      | r=-0,262; p=0,072        | <b>r=-0,295; p=0,040</b> |
| P75 esp (UH)      | r=-0,283; p=0,051        | <b>r=-0,308; p=0,031</b> |
| P90 esp (UH)      | r=-0,267; p=0,066        | r=-0,277; p=0,054        |
| VPT insp-esp (ml) | <b>r=-0,414; p=0,003</b> | r=-0,242; p=0,094        |
| MLD insp-esp (UH) | <b>r=0,384; p=0,007</b>  | <b>r=0,292; p=0,042</b>  |
| LAV insp-esp (%)  | <b>r=-0,319; p=0,027</b> | r=-0,110; p=0,453        |
| HAV insp-esp (%)  | <b>r=0,359; p=0,012</b>  | r=0,258; p=0,074         |
| S1 insp-esp (%)   | <b>r=-0,356; p=0,024</b> | r=-0,108; p=0,461        |
| S2 insp-esp (%)   | <b>r=-0,372; p=0,009</b> | r=-0,237; p=0,101        |
| S3 insp-esp (%)   | r=-0,075; p=0,611        | r=-0,144; p=0,324        |
| S4 insp-esp (%)   | r=0,213; p=0,147         | r=0,008; p=0,956         |
| P15 insp-esp (UH) | <b>r=0,315; p=0,029</b>  | r=0,239; p=0,099         |
| P30 insp-esp (UH) | <b>r=0,320; p=0,027</b>  | r=0,245; p=0,090         |
| P45 insp-esp (UH) | <b>r=0,319; p=0,027</b>  | r=0,121; p=0,409         |
| P60 insp-esp (UH) | <b>r=0,321; p=0,026</b>  | r=0,0245; p=0,090        |
| P75 insp-esp (UH) | <b>r=0,324; p=0,025</b>  | r=0,243; p=0,092         |
| P90 insp-esp (UH) | <b>r=0,312; p=0,031</b>  | r=0,216; p=0,137         |

Abreviaturas: 3D Bulla Index=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH); CAT=COPD Assessment Test; SGRQ=cuestionario respiratorio St. George; r=coeficiente de correlación de Pearson.

**Tabla 48.** Relación entre las medidas de atenuación pulmonar y los dominios del cuestionario de salud St George (SGRQ) en los pacientes con EPOC

|                       | SGRQ síntomas           | SGRQ actividad           | SGRQ impacto      |
|-----------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r=0,097; p=0,505        | <b>r=0,383; p=0,007</b>  | r=0,272; p=0,058  |
| Clase 1               | r=0,185; p=0,203        | <b>r=0,371; p=0,009</b>  | r=0,194; p=0,182  |
| Clase 2               | r=0,196; p=0,178        | <b>r=0,389; p=0,006</b>  | r=0,235; p=0,104  |
| Clase 3               | r=0,070; p=0,633        | r=0,099; p=0,500         | r=0,058; p=0,692  |
| Clase 4               | r=-0,109; p=0,456       | r=0,094; p=0,519         | r=0,154; p=0,292  |
| VPT insp (ml)         | r=0,125; p=0,392        | r=-0,139; p=0,339        | r=-0,046; p=0,725 |
| MLD insp (UH)         | r=0,005; p=0,975        | r=-0,050; p=0,734        | r=-0,083; p=0,572 |
| FWHM insp (UH)        | r=0,172; p=0,238        | r=0,255; p=0,077         | r=0,103; p=0,481  |
| LAV insp (%)          | r=-0,084; p=0,568       | r=0,099; p=0,499         | r=0,041; p=0,780  |
| HAV insp (%)          | r=-0,060; p=0,683       | r=0,141; p=0,333         | r=0,026; p=0,861  |
| S1 insp (%)           | r=-0,061; p=0,679       | r=0,106; p=0,470         | r=0,041; p=0,778  |
| S2 insp (%)           | r=0,111; p=0,447        | r=0,007; p=0,960         | r=0,023; p=0,874  |
| S3 insp (%)           | r=0,042; p=0,777        | r=-0,085; p=0,562        | r=0,078; p=0,595  |
| S4 insp (%)           | r=-0,053; p=0,719       | r=-0,066; p=0,653        | r=-0,082; p=0,576 |
| P15 insp (UH)         | r=-0,021; p=0,884       | r=-0,158; p=0,279        | r=-0,132; p=0,368 |
| P30 insp (UH)         | r=-0,002; p=0,989       | r=-0,116; p=0,427        | r=-0,108; p=0,461 |
| P45 insp (UH)         | r=-0,102; p=0,488       | r=-0,120; p=0,410        | r=-0,011; p=0,940 |
| P60 insp (UH)         | r=-0,059; p=0,686       | r=-0,067; p=0,648        | r=-0,093; p=0,524 |
| P75 insp (UH)         | r=-0,083; p=0,570       | r=-0,038; p=0,797        | r=-0,082; p=0,576 |
| P90 insp (UH)         | r=-0,088; p=0,458       | r=0,006; p=0,969         | r=-0,071; p=0,626 |
| VPT esp (ml)          | r=0,165; p=0,258        | r=0,088; p=0,457         | r=0,166; p=0,255  |
| MLD esp (UH)          | r=-0,134; p=0,359       | <b>r=-0,316; p=0,027</b> | r=-0,240; p=0,097 |
| FWHM esp (UH)         | r=-0,051; p=0,728       | r=-0,083; p=0,572        | r=-0,161; p=0,270 |
| LAV esp (%)           | r=-0,111; p=0,446       | r=0,159; p=0,275         | r=0,138; p=0,346  |
| HAV esp (%)           | r=-0,142; p=0,332       | r=-0,150; p=0,304        | r=-0,165; p=0,257 |
| S1 esp (%)            | r=-0,100; p=0,495       | r=0,184; p=0,205         | r=0,147; p=0,314  |
| S2 esp (%)            | r=0,104; p=0,479        | <b>r=0,393; p=0,005</b>  | r=0,222; p=0,125  |
| S3 esp (%)            | <b>r=0,337; p=0,018</b> | r=0,147; p=0,312         | r=0,146; p=0,315  |
| S4 esp (%)            | r=0,151; p=0,300        | r=-0,163; p=0,263        | r=-0,093; p=0,526 |
| P15 esp (UH)          | r=-0,084; p=0,565       | r=-0,304; p=0,565        | r=-0,186; p=0,201 |
| P30 esp (UH)          | r=-0,077; p=0,598       | <b>r=-0,313; p=0,029</b> | r=-0,193; p=0,183 |
| P45 esp (UH)          | r=-0,097; p=0,507       | <b>r=-0,324; p=0,023</b> | r=-0,204; p=0,160 |
| P60 esp (UH)          | r=-0,127; p=0,386       | <b>r=-0,341; p=0,017</b> | r=-0,219; p=0,131 |
| P75 esp (UH)          | r=-0,149; p=0,306       | <b>r=-0,351; p=0,013</b> | r=-0,230; p=0,111 |
| P90 esp (UH)          | r=-0,138; p=0,346       | <b>r=-0,306; p=0,032</b> | r=-0,218; p=0,132 |
| VPT insp-esp (ml)     | r=-0,017; p=0,910       | r=-0,273; p=0,058        | r=-0,237; p=0,101 |
| MLD insp-esp (UH)     | r=0,155; p=0,289        | <b>r=0,329; p=0,021</b>  | r=0,223; p=0,123  |
| LAV insp-esp (%)      | r=0,028; p=0,846        | r=-0,085; p=0,561        | r=-0,170; p=0,244 |
| HAV insp-esp (%)      | r=0,139; p=0,341        | r=0,270; p=0,061         | r=0,219; p=0,130  |
| S1 insp-esp (%)       | r=0,046; p=0,755        | r=-0,097; p=0,506        | r=-0,162; p=0,265 |
| S2 insp-esp (%)       | r=0,007; p=0,960        | r=-0,337; p=0,018        | r=-0,173; p=0,233 |
| S3 insp-esp (%)       | r=-0,204; p=0,160       | r=-0,149; p=0,306        | r=-0,054; p=0,713 |
| S4 insp-esp (%)       | r=-0,209; p=0,150       | r=0,101; p=0,481         | r=0,102; p=0,933  |
| P15 insp-esp (UH)     | r=0,102; p=0,487        | <b>r=0,310; p=0,036</b>  | r=0,155; p=0,288  |
| P30 insp-esp (UH)     | r=0,096; p=0,512        | <b>r=0,308; p=0,031</b>  | r=0,163; p=0,262  |
| P45 insp-esp (UH)     | r=-0,010; p=0,946       | r=0,125; p=0,391         | r=0,126; p=0,389  |
| P60 insp-esp (UH)     | r=0,093; p=0,524        | <b>r=0,309; p=0,031</b>  | r=0,167; p=0,252  |
| P75 insp-esp (UH)     | r=0,090; p=0,539        | <b>r=0,308; p=0,031</b>  | r=0,167; p=0,251  |
| P90 insp-esp (UH)     | r=0,065; p=0,659        | r=0,280; p=0,051         | r=0,149; p=0,308  |

Abreviaturas: 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH); r=coeficiente de correlación de Pearson.



## **7. Comparación de la atenuación pulmonar en función de la actividad física cotidiana de los pacientes con EPOC**

Las **tablas 49** y **50** presentan la comparación de los parámetros de atenuación pulmonar evaluados entre los pacientes con EPOC que mantienen un bajo nivel de actividad física, los que desarrollan un nivel moderado y los que son más activos. En este caso, parece que son las variables obtenidas en inspiración máxima las que guardan cierto grado de relación con el nivel de actividad física cotidiana. Así, los enfermos más sedentarios presentan una menor densidad pulmonar media, un mayor porcentaje del subrango 2 y valores reducidos del subrango 4 y de los percentiles 60 y 75 en inspiración (**Tabla 49**).

**Tabla 49.** Comparación del índice de bullas y de la atenuación pulmonar en inspiración en función del nivel de actividad física de los pacientes con EPOC

|                       | <b>Bajo</b><br>(n=10) | <b>Moderado</b><br>(n=25) | <b>Alto</b><br>(n=20) | <b>p</b>     |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|--------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | 2,1 ± 0,7             | 1,9 ± 0,4                 | 1,8 ± 0,5             | 0,337        |
| Clase 1               | 0,3 ± 0,1             | 0,2 ± 0,0                 | 0,2 ± 0,1             | 0,700        |
| Clase 2               | 0,4 ± 0,1             | 0,4 ± 0,1                 | 0,3 ± 0,1             | 0,754        |
| Clase 3               | 0,6 ± 0,2             | 0,2 ± 0,0                 | 0,1 ± 0,0             | 0,065        |
| Clase 4               | 4,9 ± 1,7             | 10,6 ± 2,1                | 11,7 ± 3,0            | 0,923        |
| VPT insp (ml)         | 6376 ± 1045           | 6277 ± 1347               | 5745 ± 1507           | 0,422        |
| <b>MLD insp (UH)</b>  | <b>-871,8 ± 12,1</b>  | <b>-863,6 ± 23,9</b>      | <b>-848,4 ± 23,3</b>  | <b>0,040</b> |
| FWHM insp (UH)        | 92,8 ± 25,0           | 99,4 ± 18,9               | 103,6 ± 25,1          | 0,533        |
| LAV insp (%)          | 15,1 ± 7,5            | 16,8 ± 12,1               | 12,0 ± 9,2            | 0,400        |
| HAV insp (%)          | 1,1 ± 0,2             | 1,2 ± 0,3                 | 1,4 ± 0,3             | 0,065        |
| S1 insp (%)           | 13,7 ± 6,3            | 15,1 ± 10,1               | 10,7 ± 7,4            | 0,327        |
| <b>S2 insp (%)</b>    | <b>40,6 ± 7,4</b>     | <b>33,9 ± 7,3</b>         | <b>29,4 ± 10,5</b>    | <b>0,014</b> |
| S3 insp (%)           | 24,9 ± 4,6            | 25,6 ± 6,7                | 28,1 ± 7,8            | 0,440        |
| <b>S4 insp (%)</b>    | <b>8,6 ± 2,0</b>      | <b>10,4 ± 3,9</b>         | <b>13,9 ± 5,6</b>     | <b>0,011</b> |
| P15 insp (UH)         | -949,6 ± 13,3         | -946,9 ± 22,7             | -935,5 ± 25,8         | 0,232        |
| P30 insp (UH)         | -928,9 ± 9,6          | -925,0 ± 24,3             | -911 ± 28,8           | 0,154        |
| P45 insp (UH)         | -911,8 ± 9,3          | -890,7 ± 65,6             | -889,1 ± 30,8         | 0,552        |
| <b>P60 insp (UH)</b>  | <b>-892,0 ± 10,4</b>  | <b>-882,2 ± 27,2</b>      | <b>-863,9 ± 34,5</b>  | <b>0,049</b> |
| <b>P75 insp (UH)</b>  | <b>-863,1 ± 13,2</b>  | <b>-847,2 ± 32,5</b>      | <b>-825,0 ± 44,9</b>  | <b>0,046</b> |
| P90 insp (UH)         | -769,4 ± 24,0         | -740,3 ± 53,4             | -714,8 ± 69,3         | 0,087        |

Abreviaturas: 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

**Tabla 50.** Comparación de la atenuación pulmonar en espiración y la diferencia inspiración-espiración en función del nivel de actividad física de los pacientes con EPOC

|                   | <b>Bajo</b><br>(n=10) | <b>Moderado</b><br>(n=25) | <b>Alto</b><br>(n=20) | <b>p</b> |
|-------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|----------|
| VPT esp (ml)      | 4415 ± 1146           | 4637 ± 1149               | 4307 ± 1190           | 0,671    |
| MLD esp (UH)      | -803,9 ± 67,7         | -811,3 ± 41,2             | -791,4 ± 46,5         | 0,451    |
| FWHM esp (UH)     | 131,4 ± 29,2          | 136,8 ± 35,0              | 139,7 ± 28,9          | 0,843    |
| LAV esp (%)       | 7,6 ± 6,3             | 9,9 ± 10,6                | 6,7 ± 8,6             | 0,559    |
| HAV esp (%)       | 1,8 ± 0,8             | 1,8 ± 0,5                 | 2,0 ± 0,6             | 0,630    |
| S1 esp (%)        | 6,5 ± 5,2             | 8,5 ± 8,8                 | 5,6 ± 6,4             | 0,482    |
| S2 esp (%)        | 19,6 ± 13,4           | 18,8 ± 8,3                | 15,1 ± 9,1            | 0,414    |
| S3 esp (%)        | 24,1 ± 9,6            | 24,6 ± 06,8               | 22,6 ± 8,6            | 0,749    |
| S4 esp (%)        | 16,8 ± 6,4            | 17,8 ± 5,2                | 19,3 ± 5,7            | 0,535    |
| P15 esp (UH)      | -909,0 ± 55,0         | -923,0 ± 34,3             | -910,3 ± 43,7         | 0,546    |
| P30 esp (UH)      | -878,6 ± 57,0         | -893,0 ± 37,2             | -880,7 ± 46,1         | 0,569    |
| P45 esp (UH)      | -852,8 ± 60,5         | -866,2 ± 39,6             | -853,5 ± 47,6         | 0,624    |
| P60 esp (UH)      | -823,3 ± 66,8         | -834,0 ± 43,0             | -821,9 ± 50,2         | 0,721    |
| P75 esp (UH)      | -777,4 ± 78,2         | -783,8 ± 51,5             | -773,7 ± 58,1         | 0,864    |
| P90 esp (UH)      | -646,6 ± 104,9        | -639,6 ± 73,6             | -640,7 ± 72,5         | 0,976    |
| VPT insp-esp (ml) | 1961 ± 1249           | 1640 ± 1054               | 1438 ± 1018           | 0,543    |
| MLD insp-esp (UH) | -67,9 ± 61,1          | -52,3 ± 34,7              | -57,0 ± 44,7          | 0,673    |
| LAV insp-esp (%)  | 7,4 ± 4,7             | 6,8 ± 5,2                 | 5,3 ± 4,8             | 0,527    |
| HAV insp-esp (%)  | -0,7 ± 0,7            | -0,6 ± 0,4                | -0,6 ± 0,5            | 0,862    |
| S1 insp-esp (%)   | 7,2 ± 4,4             | 6,5 ± 4,5                 | 5,1 ± 4,6             | 0,490    |
| S2 insp-esp (%)   | 21,0 ± 15,5           | 15,2 ± 10,0               | 14,3 ± 10,1           | 0,352    |
| S3 insp-esp (%)   | -0,8 ± 13,2           | 1,1 ± 8,8                 | 5,5 ± 14,2            | 0,457    |
| S4 insp-esp (%)   | -8,2 ± 7,7            | -7,5 ± 4,4                | -5,4 ± 5,5            | 0,374    |
| P15 insp-esp (UH) | -40,6 ± 46,0          | -23,9 ± 19,0              | -25,2 ± 34,1          | 0,372    |
| P30 insp-esp (UH) | -50,3 ± 51,1          | -31,6 ± 23,3              | -30,7 ± 41,4          | 0,382    |
| P45 insp-esp (UH) | -59,0 ± 56,1          | -24,6 ± 84,2              | -35,7 ± 48,9          | 0,490    |
| P60 insp-esp (UH) | -69,0 ± 63,5          | -48,2 ± 34,5              | -42,0 ± 58,4          | 0,436    |
| P75 insp-esp (UH) | -85,8 ± 75,5          | -63,5 ± 45,8              | -52,3 ± 75,7          | 0,468    |
| P90 insp-esp (UH) | -112,8 ± 95,0         | -100,7 ± 67,3             | -74,1 ± 100,9         | 0,409    |

Abreviaturas: VPT=volumen pulmonar total; esp=espiración; insp-esp=diferencia inspiración-espiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

#### **D. RELACIÓN ENTRE LA ATENUACIÓN PULMONAR Y LA FUNCIÓN RESPIRATORIA DE LOS PACIENTES CON EPOC**

En las **tablas 51-54** se presentan los coeficientes de correlación bivariante entre los parámetros de atenuación pulmonar evaluados y los volúmenes pulmonares dinámicos y estáticos, la capacidad de difusión de monóxido de carbono, la fuerza muscular respiratoria y de extremidades y los gases arteriales.

**Tabla 51.** Relación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración con los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión pulmonar de los pacientes con EPOC

|                       | FVC post-Bd<br>(%pred.) | FEV <sub>1</sub> post-Bd<br>(%pred.) | FEV <sub>1</sub> /FVC<br>post-Bd | TLC<br>(%pred.)   | FRC<br>(%pred.)   | RV/TLC           | DLCO<br>(%pred.)  | DLCO/VA<br>(% pred.) |
|-----------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r=0,128                 | <b>r=-0,429**</b>                    | <b>r=-0,573**</b>                | <b>r=0,493*</b>   | <b>r=0,621**</b>  | r=0,239          | <b>r=-0,477**</b> | <b>r=-0,509**</b>    |
| Clase 1               | r=-0,105                | r=-0,262                             | r=-0,221                         | r=0,215           | <b>r=0,385**</b>  | r=0,260          | r=-0,216          | r=-0,152             |
| Clase 2               | r=-0,055                | <b>r=-0,357*</b>                     | <b>r=-0,447**</b>                | <b>r=0,298*</b>   | <b>r=0,438**</b>  | r=0,193          | r=-0,249          | r=-0,233             |
| Clase 3               | <b>r=-0,284*</b>        | r=-0,099                             | <b>r=-0,291*</b>                 | <b>r=0,411**</b>  | <b>r=0,377**</b>  | r=-0,002         | r=-0,122          | r=-0,222             |
| Clase 4               | r=-0,238                | <b>r=-0,508**</b>                    | <b>r=-0,433**</b>                | r=0,196           | <b>r=0,379**</b>  | <b>r=0,353*</b>  | <b>r=-0,537**</b> | <b>r=-0,398**</b>    |
| VPT insp (ml)         | r=0,200                 | r=-0,124                             | <b>r=-0,351*</b>                 | <b>r=0,458**</b>  | <b>r=0,524*</b>   | r=-0,010         | r=-0,030          | r=-0,173             |
| MLD insp (UH)         | r=-0,066                | r=0,246                              | <b>r=0,292*</b>                  | <b>r=-0,355**</b> | <b>r=-0,466*</b>  | <b>r=-0,290*</b> | r=0,216           | r=0,146              |
| FWHM insp (UH)        | <b>r=0,339*</b>         | r=-0,199                             | <b>r=-0,424**</b>                | r=0,075           | r=0,065           | <b>r=-0,238*</b> | <b>r=-0,383**</b> | <b>r=-0,425**</b>    |
| LAV insp (%)          | r=-0,090                | <b>r=-0,457**</b>                    | <b>r=-0,500**</b>                | <b>r=0,305*</b>   | <b>r=0,479**</b>  | <b>r=0,287*</b>  | <b>r=-0,553**</b> | <b>r=-0,435**</b>    |
| HAV insp (%)          | r=-0,206                | r=-0,042                             | r=0,057                          | <b>r=-0,542**</b> | <b>r=-0,357*</b>  | r=-0,160         | r=-0,053          | r=0,134              |
| S1 insp (%)           | r=-0,077                | <b>r=-0,451**</b>                    | <b>r=-0,507**</b>                | <b>r=0,324*</b>   | <b>r=0,494**</b>  | <b>r=0,294*</b>  | <b>r=-0,538**</b> | <b>r=-0,427**</b>    |
| S2 insp (%)           | r=-0,008                | r=0,076                              | r=0,009                          | r=0,114           | r=0,167           | r=0,166          | r=0,211           | r=0,240              |
| S3 insp (%)           | r=0,036                 | <b>r=0,428**</b>                     | <b>r=0,525**</b>                 | <b>r=-0,300*</b>  | <b>r=-0,481**</b> | <b>r=-0,330*</b> | <b>r=-0,482**</b> | <b>r=0,410**</b>     |
| S4 insp (%)           | r=0,091                 | r=0,177                              | r=0,242                          | r=-0,141          | <b>r=-0,305*</b>  | r=-0,250         | r=0,162           | r=0,005              |
| P15 insp (UH)         | r=0,113                 | <b>r=0,439**</b>                     | <b>r=0,478**</b>                 | r=-0,248          | <b>r=-0,417**</b> | <b>r=-0,299*</b> | <b>r=-0,476**</b> | <b>r=0,309*</b>      |
| P30 insp (UH)         | r=0,177                 | <b>r=0,390**</b>                     | <b>r=0,378**</b>                 | r=-0,238          | <b>r=-0,389**</b> | <b>r=-0,344*</b> | <b>r=0,371*</b>   | r=0,209              |
| P45 insp (UH)         | r=-0,201                | r=-0,075                             | r=0,047                          | r=-0,098          | r=-0,024          | r=0,131          | r=-0,080          | r=0,004              |
| P60 insp (UH)         | r=0,170                 | r=0,241                              | r=0,199                          | r=-0,250          | <b>r=-0,327*</b>  | <b>r=-0,339*</b> | r=0,138           | r=0,031              |
| P75 insp (UH)         | r=0,132                 | r=0,145                              | r=0,099                          | r=-0,267          | <b>r=-0,287*</b>  | <b>r=-0,298*</b> | r=0,009           | r=-0,047             |
| P90 insp (UH)         | r=0,055                 | r=0,085                              | r=0,058                          | <b>r=-0,352*</b>  | <b>r=-0,310*</b>  | <b>r=-0,238*</b> | r=-0,055          | r=-0,025             |

Abreviaturas: r= coeficiente de correlación de Pearson; FVC=capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; TLC=capacidad pulmonar total; FRC=capacidad residual funcional; RV=volumen residual; DLCO=capacidad de difusión de monóxido de carbono; VA=volumen alveolar; 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=espiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("*Full Width at Half Maximum*"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

Significación de la correlación: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

**Tabla 52.** Relación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración y de los cambios inspiración-espiración con los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión pulmonar de los pacientes con EPOC

|                   | <b>FVC post-Bd</b><br>(%pred.) | <b>FEV<sub>1</sub> post-Bd</b><br>(%pred.) | <b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b><br><b>post-Bd</b> | <b>TLC</b><br>(%pred.) | <b>FRC</b><br>(%pred.) | <b>RV/TLC</b>     | <b>DLCO</b><br>(%pred.) | <b>DLCO/VA</b><br>(% pred.) |
|-------------------|--------------------------------|--|--|------------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------------|
| VPT esp (ml)      | r=-0,020                       | <b>r=-0,463**</b>                          | <b>r=-0,531**</b>                            | <b>r=-0,462**</b>      | <b>r=0,646**</b>       | r=0,246           | r=-0,237                | <b>r=-0,289*</b>            |
| MLD esp (UH)      | r=0,147                        | <b>r=0,603**</b>                           | <b>r=0,584**</b>                             | <b>r=-0,352*</b>       | <b>r=-0,542**</b>      | <b>r=-0,477**</b> | <b>r=0,460**</b>        | <b>r=0,370**</b>            |
| FWHM esp (UH)     | r=0,260                        | r=0,203                                    | r=0,067                                      | r=-0,145               | r=-0,198               | <b>r=-0,429**</b> | r=-0,025                | r=0,042                     |
| LAV esp (%)       | r=-0,228                       | <b>r=-0,562**</b>                          | <b>r=-0,495**</b>                            | r=0,252                | <b>r=0,469**</b>       | <b>r=0,389**</b>  | <b>r=-0,587**</b>       | <b>r=-0,441**</b>           |
| HAV esp (%)       | r=-0,036                       | <b>r=-0,333*</b>                           | <b>r=0,331*</b>                              | <b>r=-0,458**</b>      | <b>r=-0,414*</b>       | <b>r=-0,336*</b>  | r=0,138                 | r=0,266                     |
| S1 esp (%)        | r=-0,219                       | <b>r=-0,573**</b>                          | <b>r=-0,514**</b>                            | r=0,269                | <b>r=0,486**</b>       | <b>r=0,403**</b>  | <b>r=-0,593**</b>       | <b>r=-0,453**</b>           |
| S2 esp (%)        | r=-0,111                       | <b>r=-0,497**</b>                          | <b>r=-0,490*</b>                             | <b>r=0,316*</b>        | <b>r=0,511**</b>       | <b>r=0,435**</b>  | <b>r=-0,407**</b>       | <b>r=-0,333*</b>            |
| S3 esp (%)        | r=0,029                        | r=-0,217                                   | <b>r=-0,297*</b>                             | r=0,118                | r=0,189                | r=0,200           | r=-0,003                | r=0,035                     |
| S4 esp (%)        | r=0,184                        | <b>r=0,409**</b>                           | <b>r=0,360*</b>                              | r=-0,209               | <b>r=-0,447*</b>       | <b>r=-0,338*</b>  | <b>r=0,479**</b>        | <b>r=0,358*</b>             |
| P15 esp (UH)      | r=0,132                        | <b>r=0,620**</b>                           | <b>r=0,645**</b>                             | r=-0,200               | <b>r=-0,458**</b>      | <b>r=-0,359*</b>  | <b>r=0,618**</b>        | <b>r=0,417**</b>            |
| P30 esp (UH)      | r=0,171                        | <b>r=0,625**</b>                           | <b>r=0,625**</b>                             | r=-0,201               | <b>r=-0,462**</b>      | <b>r=-0,406**</b> | <b>r=0,600**</b>        | <b>r=0,404**</b>            |
| P45 esp (UH)      | r=0,178                        | <b>r=0,608**</b>                           | r=0,601                                      | r=-0,206               | <b>r=-0,463**</b>      | <b>r=-0,428**</b> | <b>r=0,564*</b>         | <b>r=0,384**</b>            |
| P60 esp (UH)      | r=0,159                        | <b>r=0,573**</b>                           | <b>r=0,568**</b>                             | r=-0,218               | <b>r=-0,459**</b>      | <b>r=-0,428**</b> | <b>r=0,510**</b>        | <b>r=0,360*</b>             |
| P75 esp (UH)      | r=0,136                        | <b>r=0,527**</b>                           | <b>r=0,520**</b>                             | r=-0,234               | <b>r=-0,455**</b>      | <b>r=-0,420**</b> | <b>r=0,431**</b>        | <b>r=0,322*</b>             |
| P90 esp (UH)      | r=0,122                        | <b>r=0,474**</b>                           | <b>r=0,448**</b>                             | r=-0,258               | <b>r=-0,439**</b>      | <b>r=-0,404**</b> | <b>r=0,329*</b>         | r=0,271                     |
| VPT insp-esp (ml) | r=0,270                        | <b>r=0,346*</b>                            | r=0,138                                      | r=0,091                | r=-0,021               | r=-0,277          | r=0,216                 | r=0,088                     |
| MLD insp-esp (UH) | r=-0,127                       | <b>r=-0,535**</b>                          | <b>r=-0,488**</b>                            | r=0,192                | <b>r=0,342*</b>        | <b>r=0,371**</b>  | <b>r=-0,395**</b>       | <b>r=-0,333*</b>            |
| LAV insp-esp (%)  | r=0,228                        | r=0,058                                    | r=-0,156                                     | r=0,187                | r=0,156                | r=-0,110          | r=-0,094                | r=-0,114                    |
| HAV insp-esp (%)  | r=-0,077                       | <b>r=-0,428**</b>                          | <b>r=-0,367**</b>                            | r=0,240                | <b>r=0,297*</b>        | <b>r=0,318*</b>   | r=-0,202                | r=-0,248                    |
| S1 insp-esp (%)   | r=0,206                        | r=0,052                                    | r=-0,152                                     | r=0,193                | r=0,168                | r=-0,089          | r=-0,077                | r=-0,091                    |
| S2 insp-esp (%)   | r=0,092                        | <b>r=0,504**</b>                           | <b>r=0,440**</b>                             | r=-0,175               | <b>r=-0,300**</b>      | r=-0,234          | <b>r=0,541**</b>        | <b>r=0,501**</b>            |
| S3 insp-esp (%)   | r=0,001                        | <b>r=0,402**</b>                           | <b>r=0,514**</b>                             | r=-0,255               | <b>r=-0,408*</b>       | <b>r=-0,328*</b>  | <b>r=0,283*</b>         | r=0,215                     |
| S4 insp-esp (%)   | r=-0,098                       | r=-0,242                                   | r=-0,128                                     | r=0,071                | r=0,150                | r=0,095           | <b>r=-0,327*</b>        | <b>r=-0,363*</b>            |
| P15 insp-esp (UH) | r=-0,093                       | <b>r=-0,511**</b>                          | <b>r=-0,514**</b>                            | r=0,079                | <b>r=0,305*</b>        | r=0,262           | <b>r=-0,483**</b>       | <b>r=-0,336*</b>            |
| P30 insp-esp (UH) | r=-0,084                       | <b>r=-0,494**</b>                          | <b>r=-0,503**</b>                            | r=0,077                | <b>r=0,294*</b>        | r=0,256           | <b>r=-0,479**</b>       | <b>r=-0,353*</b>            |
| P45 insp-esp (UH) | r=-0,263                       | <b>r=-0,455**</b>                          | <b>r=-0,362**</b>                            | r=0,064                | <b>r=0,286*</b>        | <b>r=0,376**</b>  | <b>r=-0,428**</b>       | r=-0,249                    |
| P60 insp-esp (UH) | r=-0,058                       | <b>r=-0,439**</b>                          | <b>r=-0,460**</b>                            | r=0,067                | r=0,266                | r=0,227           | <b>r=-0,439**</b>       | <b>r=-0,352*</b>            |
| P75 insp-esp (UH) | r=-0,049                       | <b>r=-0,410**</b>                          | <b>r=-0,431**</b>                            | r=0,058                | r=0,254                | r=0,214           | <b>r=-0,401**</b>       | <b>r=-0,332*</b>            |
| P90 insp-esp (UH) | r=-0,074                       | <b>r=-0,372**</b>                          | <b>r=-0,366**</b>                            | r=-0,005               | r=0,187                | r=0,204           | <b>r=-0,334*</b>        | r=-0,261                    |

Abreviaturas: Ver Tabla 52.

**Tabla 53.** Relación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración con la fuerza muscular respiratoria y de miembros superiores y los gases arteriales de los pacientes con EPOC

|                       | PI max<br>(%pred) | Fuerza mano<br>dcha (Kg) | Fuerza mano izqda<br>(Kg) | pH        | PaO <sub>2</sub><br>(mmHg) | PaCO <sub>2</sub><br>(mmHg) |
|-----------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r= -0,228         | r= 0,061                 | r= 0,084                  | r= 0,049  | <b>r= -0,433*</b>          | r= -0,197                   |
| Clase 1               | r= -0,212         | r= -0,040                | r= 0,043                  | r= 0,246  | r= -0,080                  | r= -0,251                   |
| Clase 2               | r= -0,261         | r= 0,101                 | r= 0,165                  | r= 0,284  | r= -0,141                  | <b>r= -0,422*</b>           |
| Clase 3               | r= 0,041          | r= 0,241                 | r= 0,242                  | r= 0,121  | r= -0,084                  | r= -0,107                   |
| Clase 4               | r= -0,047         | r= 0,053                 | r= -0,008                 | r= -0,003 | <b>r= -0,519**</b>         | r= 0,097                    |
| VPT insp (ml)         | r= 0,153          | <b>r= 0,728**</b>        | <b>r= 0,739**</b>         | r= 0,038  | r= -0,256                  | r= -0,099                   |
| MLD insp (UH)         | r= 0,049          | r= -0,129                | r= -0,136                 | r= 0,059  | <b>r= 0,449**</b>          | r= 0,137                    |
| FWHM insp (UH)        | r= -0,146         | r= -0,081                | r= -0,090                 | r= 0,125  | r= -0,131                  | r= -0,041                   |
| LAV insp (%)          | r= -0,078         | r= 0,112                 | r= 0,051                  | r= -0,015 | <b>r= -0,593**</b>         | r= -0,122                   |
| HAV insp (%)          | r= 0,050          | r= 0,019                 | r= 0,050                  | r= 0,103  | r= 0,270                   | r= 0,004                    |
| S1 insp (%)           | r= -0,087         | r= 0,095                 | r= 0,042                  | r= -0,024 | <b>r= -0,586**</b>         | r= -0,122                   |
| S2 insp (%)           | r= -0,008         | r= 0,081                 | r= 0,192                  | r= -0,096 | r= 0,150                   | r= -0,130                   |
| S3 insp (%)           | r= 0,107          | r= -0,126                | r= -0,105                 | r= 0,067  | <b>r= 0,440**</b>          | r= 0,147                    |
| S4 insp (%)           | r= 0,038          | r= -0,123                | r= -0,183                 | r= 0,073  | r= 0,333                   | r= 0,212                    |
| P15 insp (UH)         | r= 0,146          | r= -0,070                | r= -0,014                 | r= 0,005  | <b>r= 0,555**</b>          | r= 0,191                    |
| P30 insp (UH)         | r= 0,143          | r= -0,045                | r= 0,013                  | r= 0,027  | <b>r= 0,518**</b>          | r= 0,186                    |
| P45 insp (UH)         | r= 0,121          | r= 0,023                 | r= 0,009                  | r= 0,016  | r= 0,023                   | r= 0,169                    |
| P60 insp (UH)         | r= 0,151          | r= 0,021                 | r= 0,059                  | r= 0,077  | <b>r= 0,375*</b>           | r= 0,182                    |
| P75 insp (UH)         | r= 0,156          | r= 0,043                 | r= 0,073                  | r= 0,106  | r= 0,285                   | r= 0,172                    |
| P90 insp (UH)         | r= 0,155          | r= 0,003                 | r= 0,034                  | r= 0,125  | r= 0,238                   | r= 0,112                    |

Abreviaturas: r=coeficiente de correlación de Pearson; PImax=presión inspiratoria máxima; PaO<sub>2</sub>=presión arterial de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>=presión arterial de dióxido de carbono; 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

Significación de la correlación: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

**Tabla 54.** Relación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración y de los cambios inspiración-espiración con la fuerza muscular respiratoria y de miembros superiores y los gases arteriales de los pacientes con EPOC

|                   | PI max<br>(%pred) | Fuerza mano<br>dcha (Kg) | Fuerza mano izqda<br>(Kg) | pH        | PaO <sub>2</sub><br>(mmHg) | PaCO <sub>2</sub><br>(mmHg) |
|-------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------------------------|
| VPT esp (ml)      | r= -0,023         | <b>r= 0,504**</b>        | <b>r= 0,538**</b>         | r= 0,058  | r= -0,214                  | r= 0,013                    |
| MLD esp (UH)      | <b>r= 0,319*</b>  | r= 0,074                 | r= 0,008                  | r= -0,108 | <b>r= 0,387*</b>           | r= 0,043                    |
| FWHM esp (UH)     | r= 0,114          | r= 0,038                 | r= -0,034                 | r= 0,036  | r= -0,141                  | r= -0,062                   |
| LAV esp (%)       | r= -0,085         | r= 0,013                 | r= -0,034                 | r= 0,063  | <b>r= -0,566**</b>         | r= 0,033                    |
| HAV esp (%)       | r= 0,269          | r= 0,150                 | r= 0,125                  | r= -0,121 | r= 0,236                   | r= -0,022                   |
| S1 esp (%)        | r= -0,108         | r= -0,034                | r= -0,071                 | r= 0,073  | <b>r= -0,569**</b>         | r= 0,047                    |
| S2 esp (%)        | <b>r= 0,323*</b>  | r= -0,215                | r= -0,120                 | r= 0,102  | r= -0,296                  | r= -0,013                   |
| S3 esp (%)        | <b>r= -0,297*</b> | r= 0,067                 | r= 0,177                  | r= -0,037 | <b>r= -0,356*</b>          | r= -0,204                   |
| S4 esp (%)        | r= 0,083          | r= 0,099                 | r= 0,145                  | r= -0,040 | <b>r= -0,559**</b>         | r= -0,064                   |
| P15 esp (UH)      | r= 0,283          | r= 0,006                 | r= -0,027                 | r= -0,090 | <b>r= -0,542**</b>         | r= 0,094                    |
| P30 esp (UH)      | <b>r= 0,300*</b>  | r= 0,032                 | r= -0,011                 | r= -0,073 | <b>r= 0,485**</b>          | r= 0,052                    |
| P45 esp (UH)      | <b>r= 0,321*</b>  | r= 0,051                 | r= -0,007                 | r= -0,064 | <b>r= 0,400*</b>           | r= 0,031                    |
| P60 esp (UH)      | <b>r= 0,346*</b>  | r= 0,077                 | r= 0,002                  | r= -0,052 | r= 0,305                   | r= 0,014                    |
| P75 esp (UH)      | <b>r= 0,370*</b>  | r= 0,098                 | r= 0,008                  | r= -0,047 | r= 0,213                   | r= -0,022                   |
| P90 esp (UH)      | <b>r= 0,372*</b>  | r= 0,131                 | r= 0,036                  | r= -0,004 | r= 0,114                   | r= -0,129                   |
| VPT insp-esp (ml) | r= 0,210          | <b>r= 0,382*</b>         | <b>r= -0,357*</b>         | r= -0,007 | r= -0,110                  | r= -0,128                   |
| MLD insp-esp (UH) | <b>r= -0,328*</b> | r= -0,155                | r= -0,083                 | r= 0,149  | r= -0,113                  | r= 0,043                    |
| LAV insp-esp (%)  | r= -0,006         | r= 0,240                 | r= 0,193                  | r= -0,143 | r= -0,195                  | r= -0,309                   |
| HAV insp-esp (%)  | <b>r= -0,296*</b> | r= -0,176                | r= -0,126                 | r= 0,208  | r= -0,114                  | r= 0,028                    |
| S1 insp-esp (%)   | r= 0,008          | r= 0,265                 | r= 0,220                  | r= -0,167 | r= -0,174                  | r= -0,311                   |
| S2 insp-esp (%)   | r= 0,272          | r= 0,251                 | r= 0,260                  | r= -0,151 | <b>r= 0,348*</b>           | r= -0,081                   |
| S3 insp-esp (%)   | r= 0,268          | r= -0,119                | r= -0,181                 | r= 0,089  | r= 0,053                   | r= 0,305                    |
| S4 insp-esp (%)   | r= -0,047         | r= -0,204                | <b>r= -0,302*</b>         | r= 0,099  | r= -0,308                  | r= 0,235                    |
| P15 insp-esp (UH) | r= -0,277         | r= -0,062                | r= 0,027                  | r= 0,146  | r= -0,230                  | r= 0,064                    |
| P30 insp-esp (UH) | r= -0,268         | r= -0,071                | r= 0,022                  | r= 0,122  | r= -0,164                  | r= 0,103                    |
| P45 insp-esp (UH) | r= -0,118         | r= -0,017                | r= 0,011                  | r= 0,042  | r= -0,170                  | r= 0,117                    |
| P60 insp-esp (UH) | r= -0,257         | r= -0,067                | r= 0,034                  | r= 0,111  | r= -0,059                  | r= 0,114                    |
| P75 insp-esp (UH) | r= -0,248         | r= -0,067                | r= 0,036                  | r= 0,115  | r= -0,027                  | r= 0,133                    |
| P90 insp-esp (UH) | r= -0,226         | r= -0,118                | r= -0,010                 | r= 0,090  | r= 0,053                   | r= 0,202                    |

Abreviaturas: Ver Tabla 53.



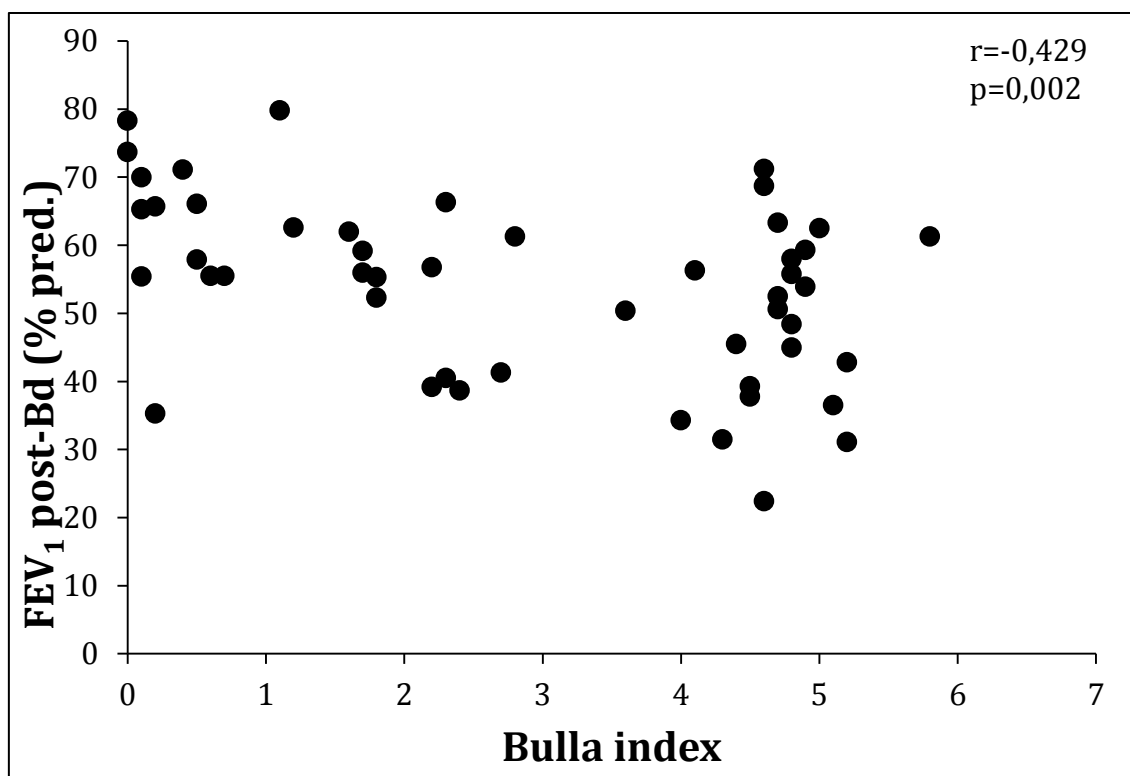
Como se puede apreciar en las **tablas 51 y 52**, el **volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)** mantiene una estrecha relación con un elevado número de parámetros de atenuación pulmonar, entre los que destacan el *bullae index* (**Figura 38**), las bullas de clase 4 (**Figura 39**), el área de baja atenuación (LAV) en inspiración (**Figura 40**), el subrango 1 en inspiración (**Figura 41**), el percentil 15 en inspiración (**Figura 42**), la densidad pulmonar media en espiración (**Figura 43**), el área de baja atenuación en espiración (**Figura 44**), el subrango 1 en espiración (**Figura 45**), el percentil 15 en espiración (**Figura 46**) y el percentil 30 en espiración (**Figura 47**).

Sin embargo, cuando todas estas variables se introducen en un modelo de regresión lineal múltiple, la única que queda retenida como predictor independiente del FEV<sub>1</sub> es el percentil 30 en espiración ( $r^2=0,391$ ) (**Tabla 55**). De modo que cuanto menor sea de atenuación correspondiente a este percentil en espiración, menor será el FEV<sub>1</sub> y, por tanto, más grave la limitación al flujo aéreo.

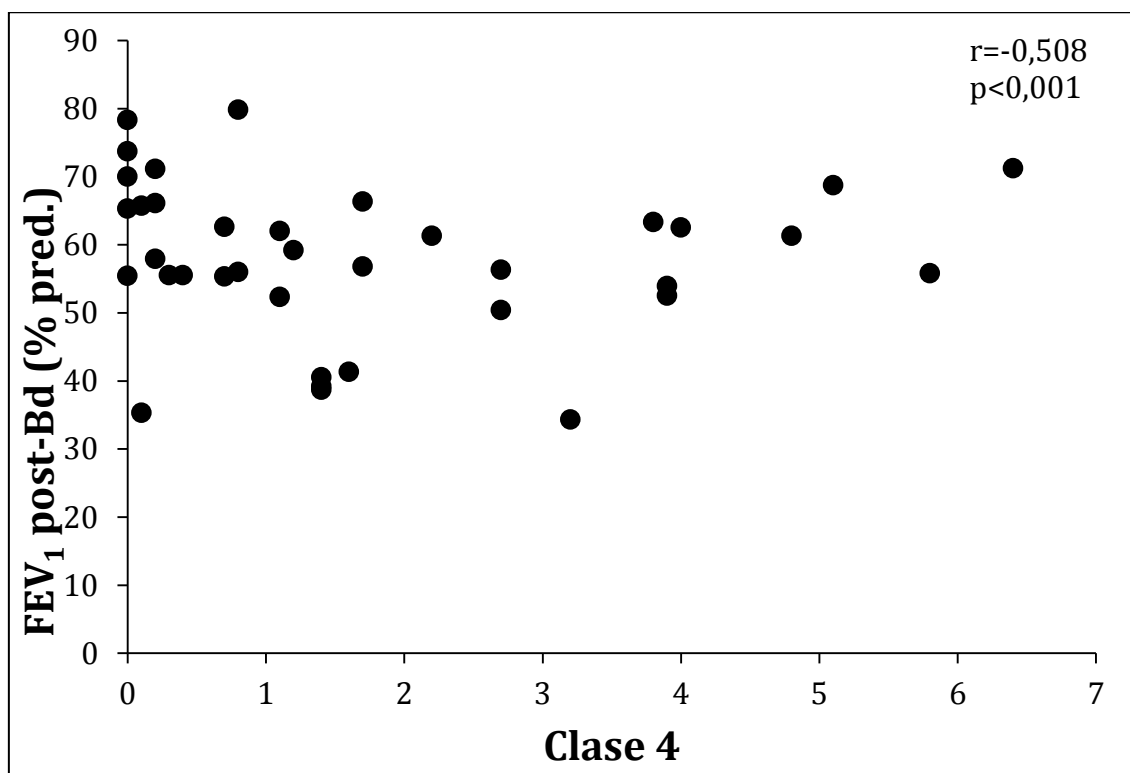
**Tabla 55.** Parámetros relacionados independientemente con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de pacientes con EPOC

| Variables    | B     | E.T.  | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|--------------|-------|-------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|              |       |       |                           |        | Inferior        | Superior |
| P30 esp (UH) | 0,189 | 0,034 | 0,625                     | <0,001 | 0,121           | 0,258    |
| Constante    | 221,8 | 30,3  | -                         | <0,001 | 160,8           | 282,6    |

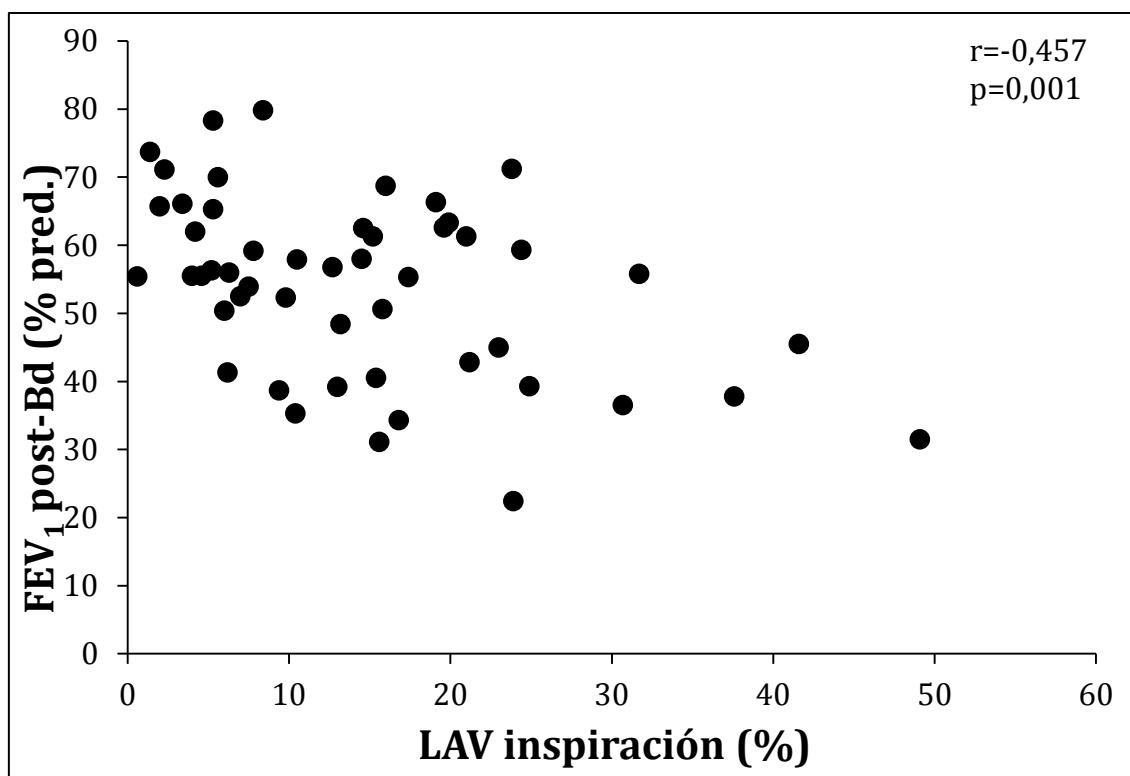
Abreviaturas: P30 esp=percentil 30 en espiración; B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



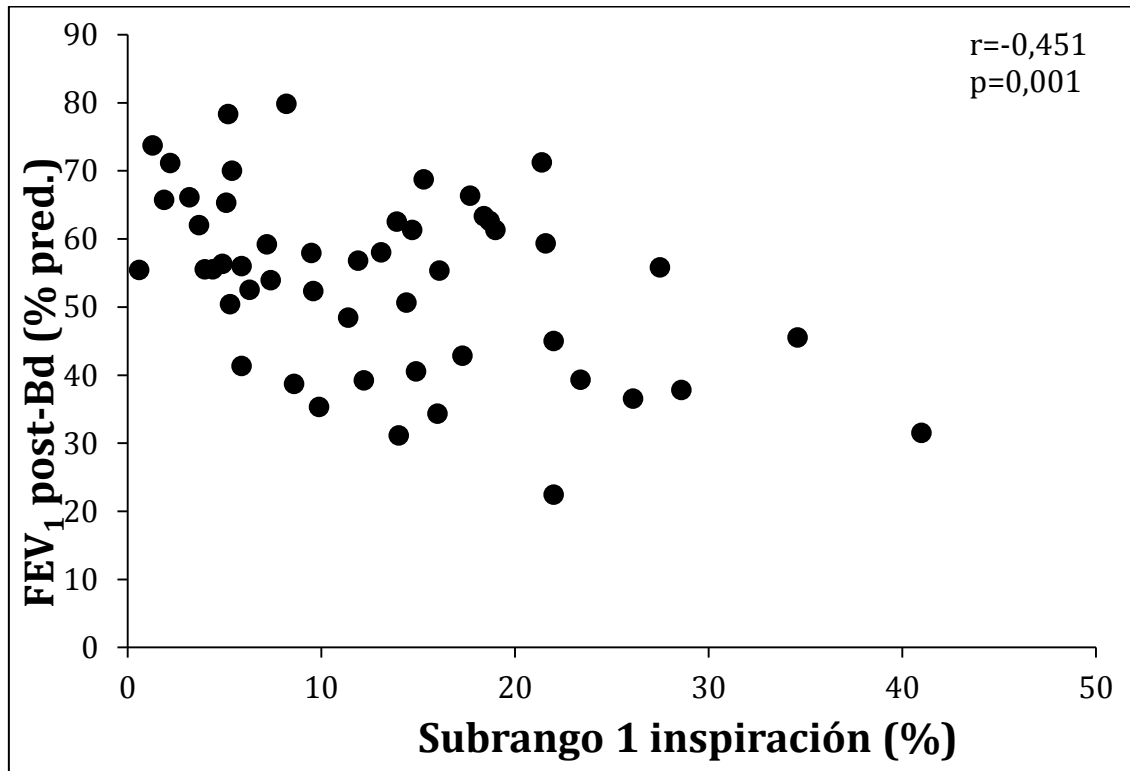
**Figura 38.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el *Bulla Index* en pacientes con EPOC.



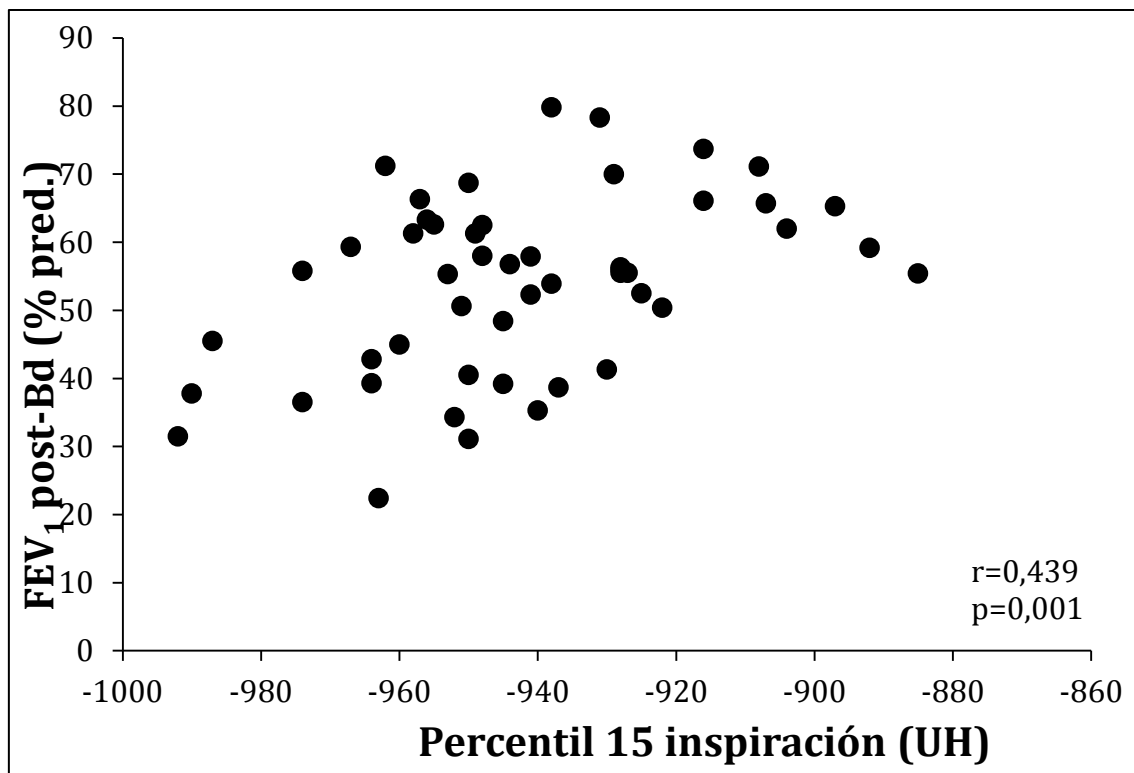
**Figura 39.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y las bullas de clase 4 en pacientes con EPOC.



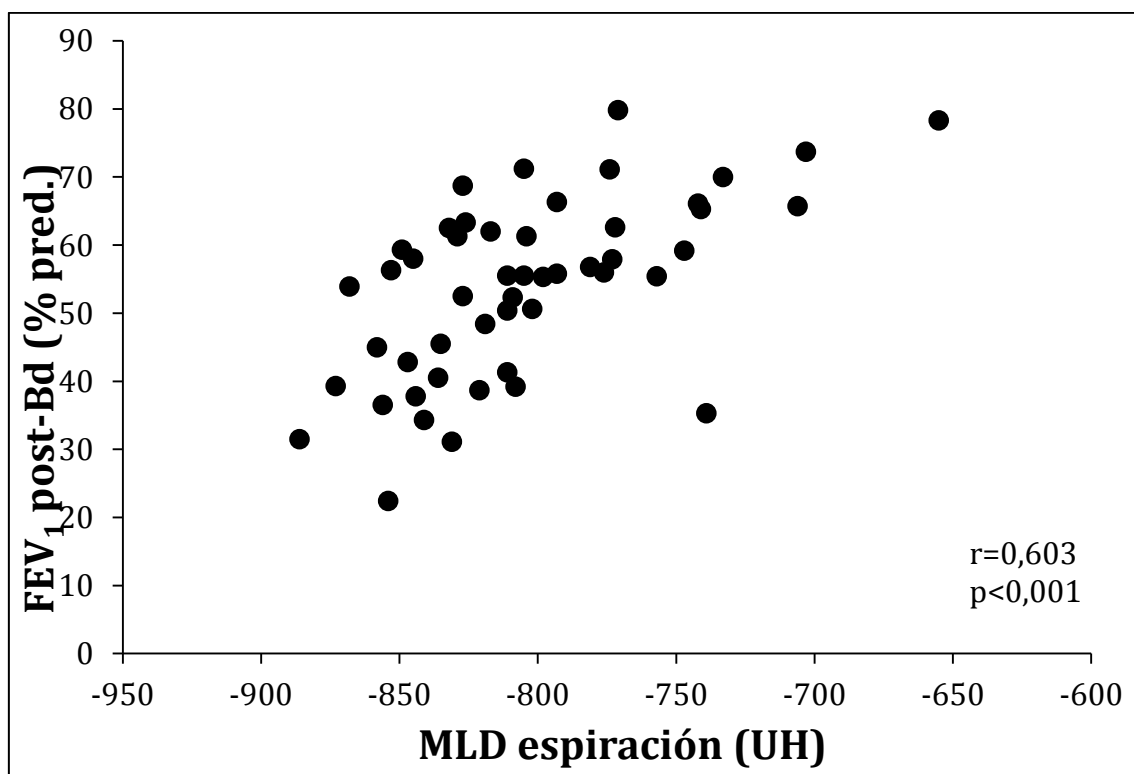
**Figura 40.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el área de baja atenuación (LAV) en inspiración en pacientes con EPOC.



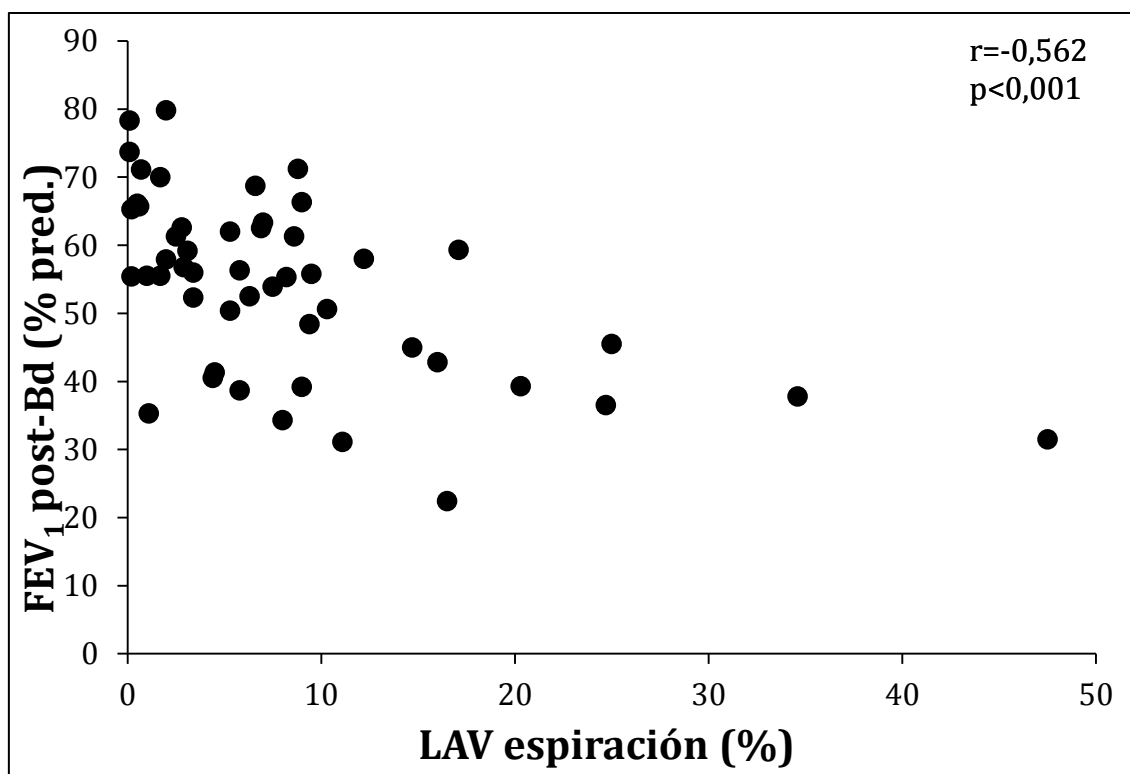
**Figura 41.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el subrango 1 en inspiración en pacientes con EPOC.



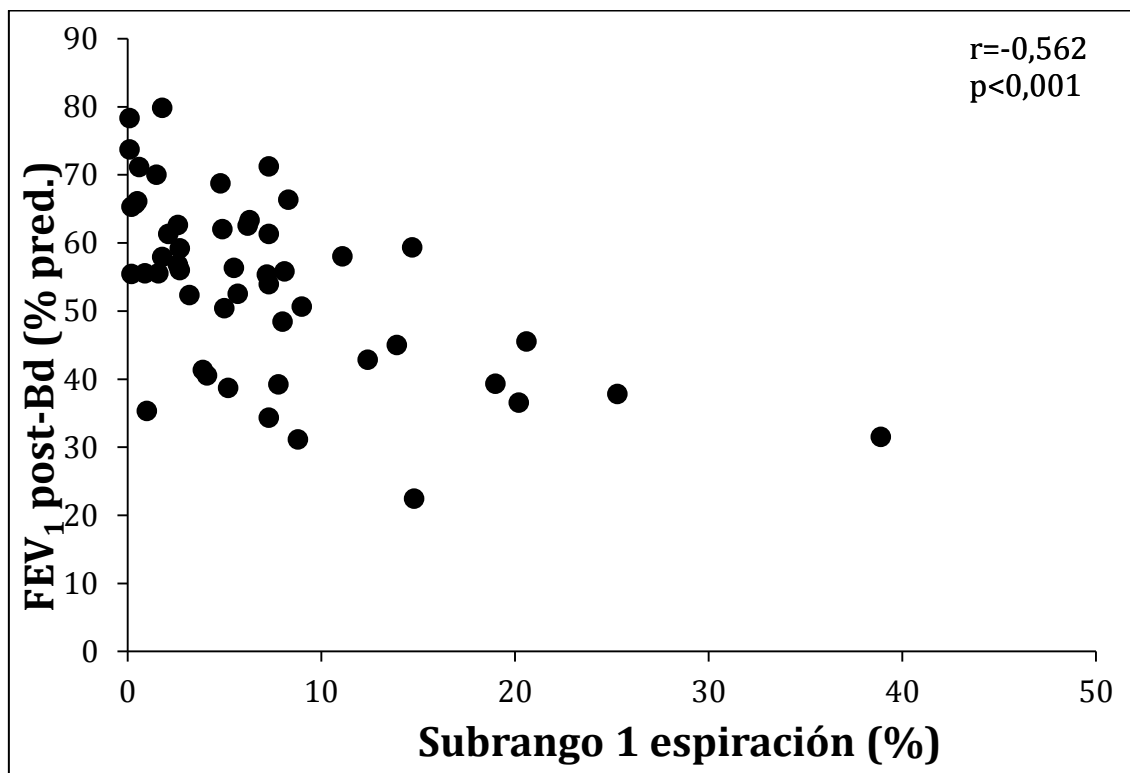
**Figura 42.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el percentil 15 en inspiración en pacientes con EPOC.



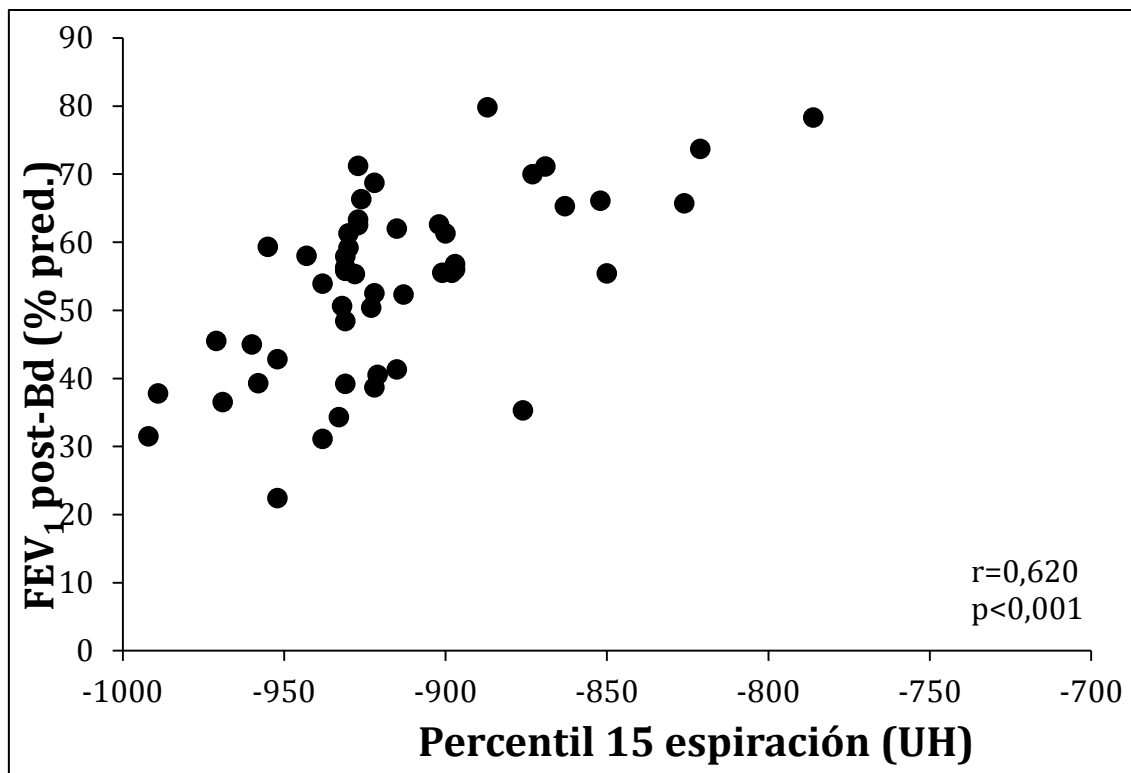
**Figura 43.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la densidad pulmonar media en espiración en pacientes con EPOC.



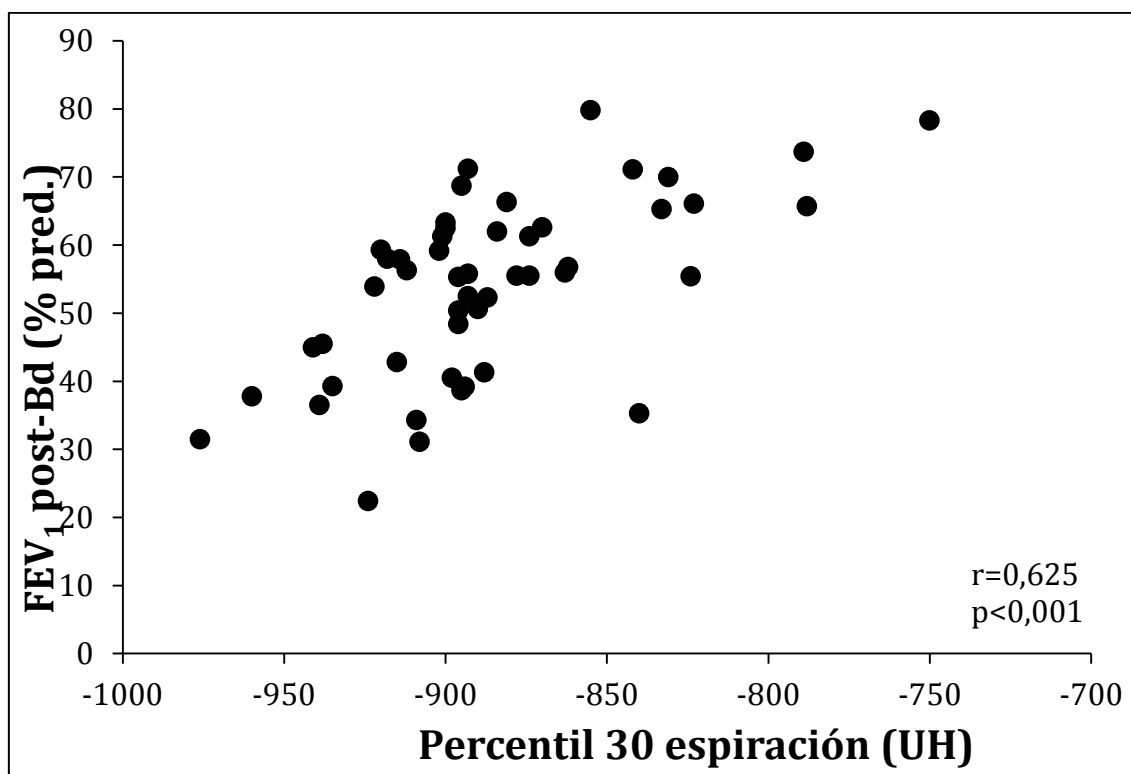
**Figura 44.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el área de baja atenuación (LAV) en espiración en pacientes con EPOC.



**Figura 45.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el subrango 1 en espiración en pacientes con EPOC.



**Figura 46.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el percentil 15 en espiración en pacientes con EPOC.



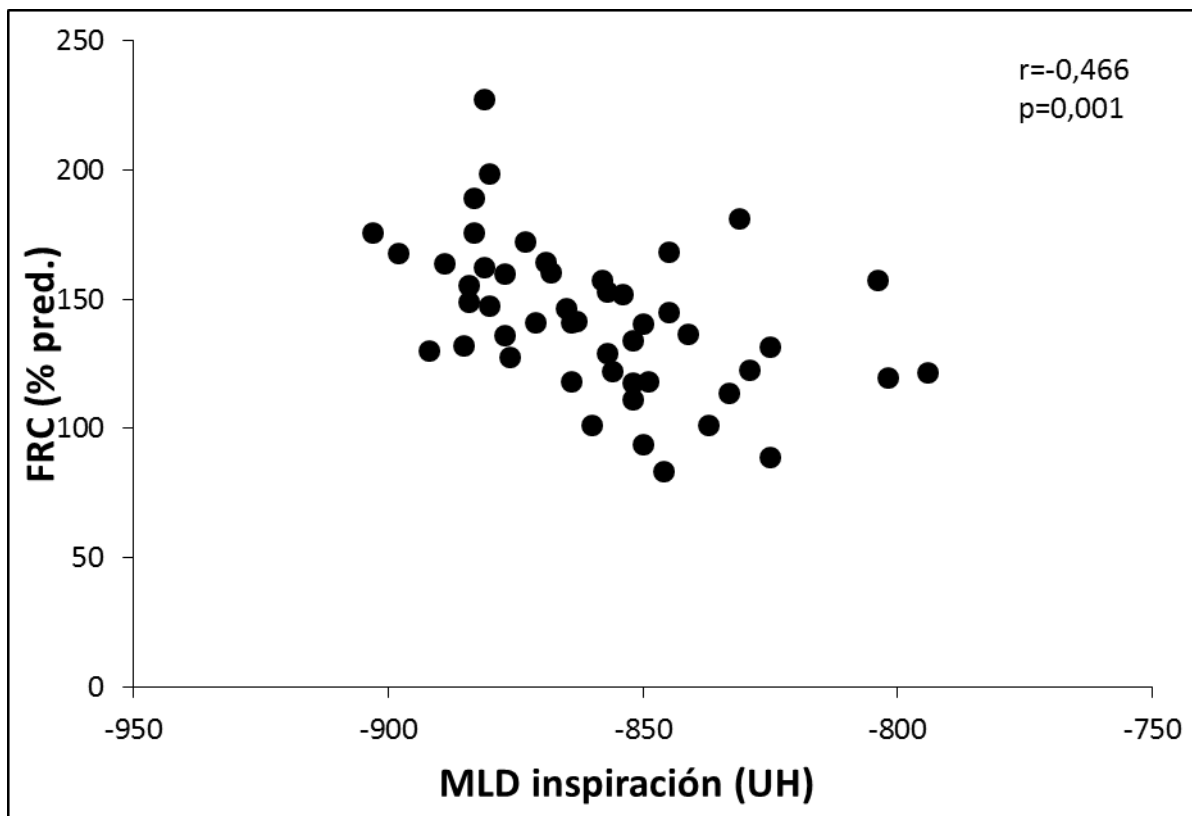
**Figura 47.** Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y el percentil 30 en espiración en pacientes con EPOC.

Otro volumen pulmonar importante en los pacientes con EPOC es la **capacidad residual funcional (FRC)**, cuyo incremento define la hiperinsuflación. Tanto el *bullae index*, como diversos parámetros de atenuación en inspiración y espiración se relacionan con la FRC (**Tablas 51 y 52**). De todas formas, el análisis multivariante sólo retuvo a la atenuación pulmonar media en inspiración (**Figura 48**) y al volumen pulmonar total en espiración (**Figura 49**) como predictores independientes de la FRC ( $r^2=0,487$ ) (**Tabla 56**). En definitiva, una menor atenuación pulmonar media en inspiración y un volumen pulmonar total en espiración elevado, se relacionan con valores más altos de capacidad residual funcional.

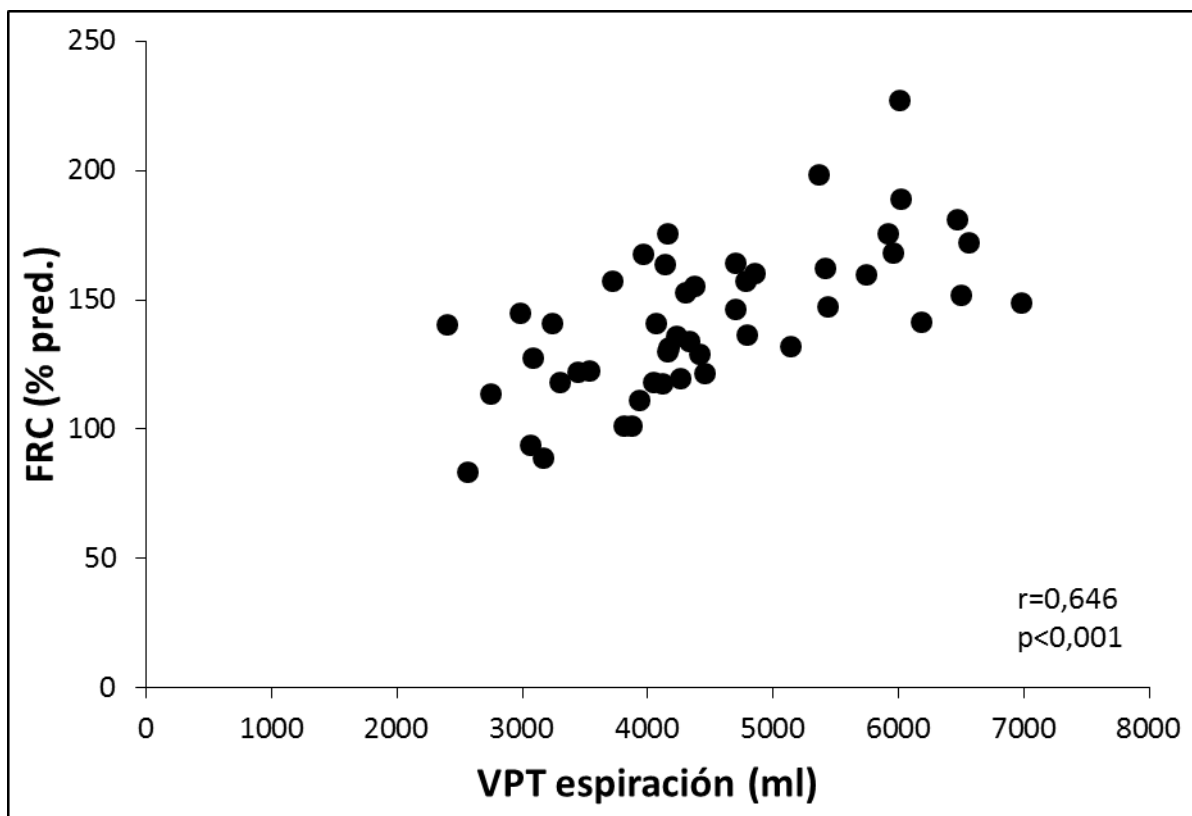
**Tabla 56.** Parámetros relacionados independientemente con la capacidad funcional residual (FRC) de pacientes con EPOC

| Variables     | B       | E.T.  | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|---------------|---------|-------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|               |         |       |                           |        | Inferior        | Superior |
| VPT esp (ml)  | 0,01388 | 0,003 | 0,551                     | <0,001 | 0,008           | 0,020    |
| MLD insp (UH) | -0,329  | 0,131 | -0,282                    | 0,016  | -0,593          | -0,065   |
| Constante     | -202,6  | 109,0 | -                         | 0,070  | -422,0          | 16,9     |

Abreviaturas: VPT esp=volumen pulmonar total en espiración; MLD insp=densidad pulmonar media en inspiración; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



**Figura 48.** Relación entre la capacidad residual funcional (FRC) y la densidad pulmonar media (MLD) en inspiración de pacientes con EPOC.



**Figura 49.** Relación entre la capacidad residual funcional (FRC) y el volumen pulmonar total (VPT) en espiración de pacientes con EPOC.



De forma habitual, el intercambio gaseoso puede ser valorado mediante la **capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)** y por su relación con el volumen alveolar (DLCO/VA). En los modelos de correlación bivalente, ambos parámetros se relacionan con diversas medidas de atenuación pulmonar (**Tablas 51 y 52**).

En los modelos multivariantes, la DLCO se relaciona de forma independiente con la atenuación del percentil 15 en espiración (**Figura 50**) y con la diferencia del subrango 3 entre inspiración y espiración (**Figura 51**) ( $r^2=0,457$ ) (**Tabla 57**). A su vez, el cociente DLCO/VA se relaciona de forma inversamente proporcional con el bulla index (**Figura 52**) y con la diferencia en el subrango 4 entre inspiración y espiración (**Figura 53**) ( $r^2=0,333$ ) (**Tabla 58**).

**Tabla 57.** Parámetros relacionados independientemente con la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) de pacientes con EPOC

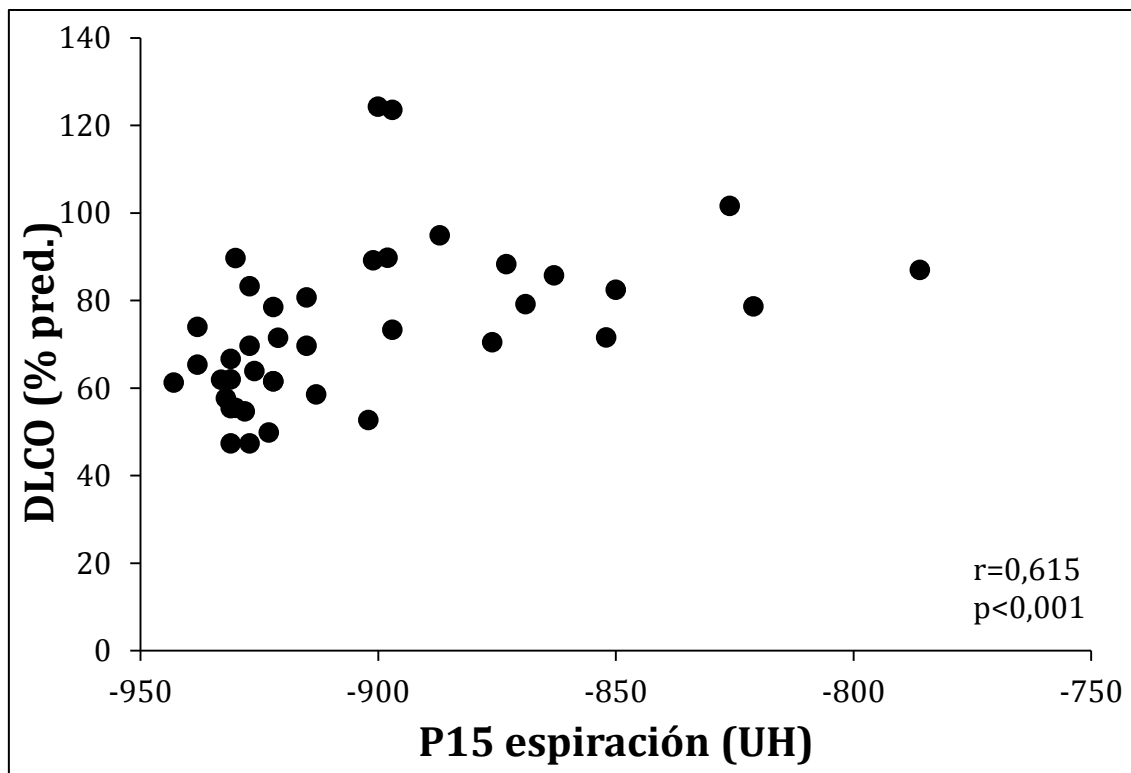
| Variables       | B      | E.T.  | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|-----------------|--------|-------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|                 |        |       |                           |        | Inferior        | Superior |
| P15 esp (ml)    | 0,427  | 0,076 | 0,930                     | <0,001 | 0,275           | 0,579    |
| S3 insp-esp (%) | -,0684 | 0,271 | -0,415                    | 0,015  | -1,230          | -0,138   |
| Constante       | 461,9  | 69,8  | -                         | <0,001 | 321,6           | 602,3    |

Abreviaturas: P15 esp=percentil 15 en espiración; S3 insp-esp=diferencia inspiratoria-espiratoria en el subrango 3; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

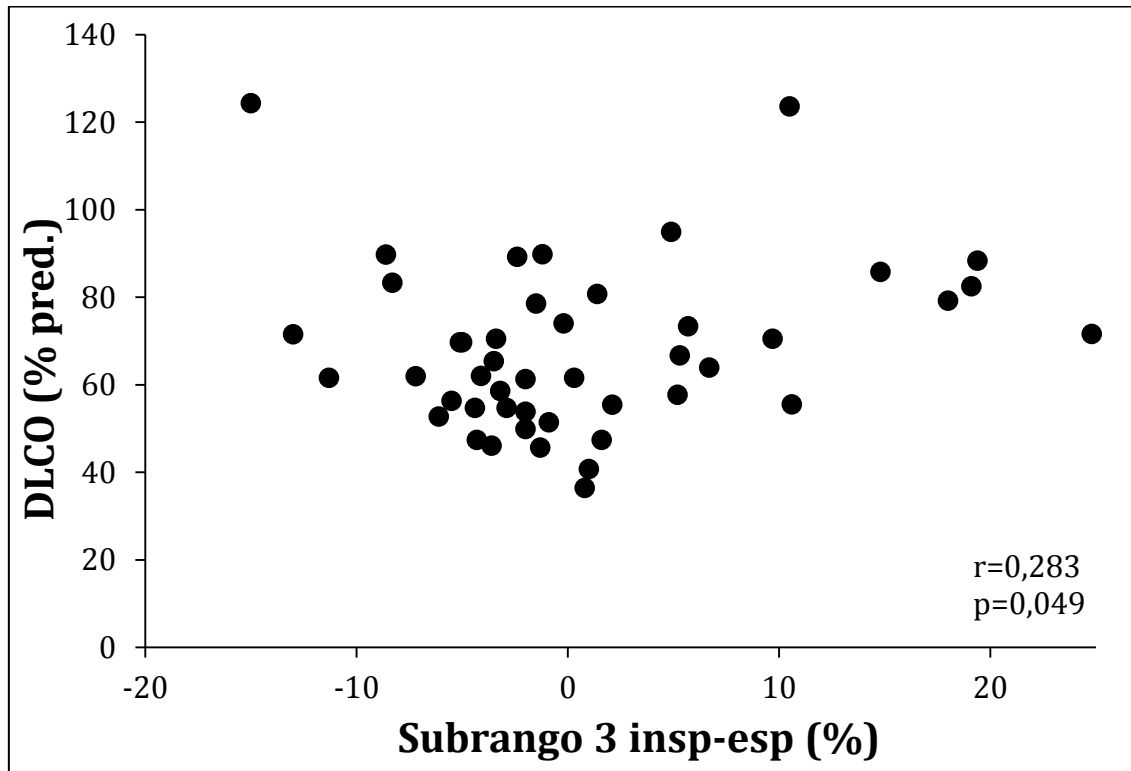
**Tabla 58.** Parámetros relacionados independientemente con el cociente capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono/volumen alveolar (DLCO/VA) de pacientes con EPOC

| Variables          | B      | E.T.  | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|--------------------|--------|-------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|                    |        |       |                           |        | Inferior        | Superior |
| <i>Bulla index</i> | -5,814 | 1,561 | ,0,457                    | <0,001 | -8,956          | -2,673   |
| S4 insp-esp (%)    | -1,253 | 0,555 | -0,277                    | 0,001  | -2,371          | -0,135   |
| Constante          | 93,179 | 6,980 | -                         | 0,029  | 79,129          | 107,228  |

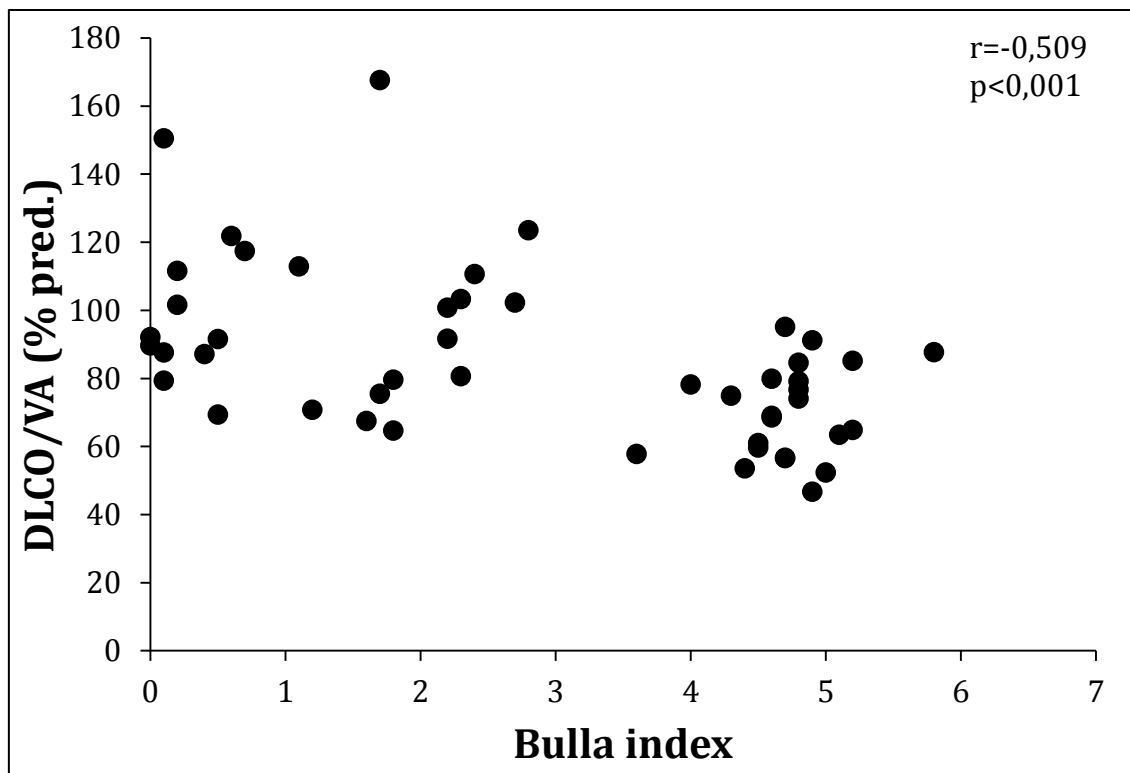
Abreviaturas: S4 insp-esp=diferencia inspiratoria-espiratoria en el subrango 4; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



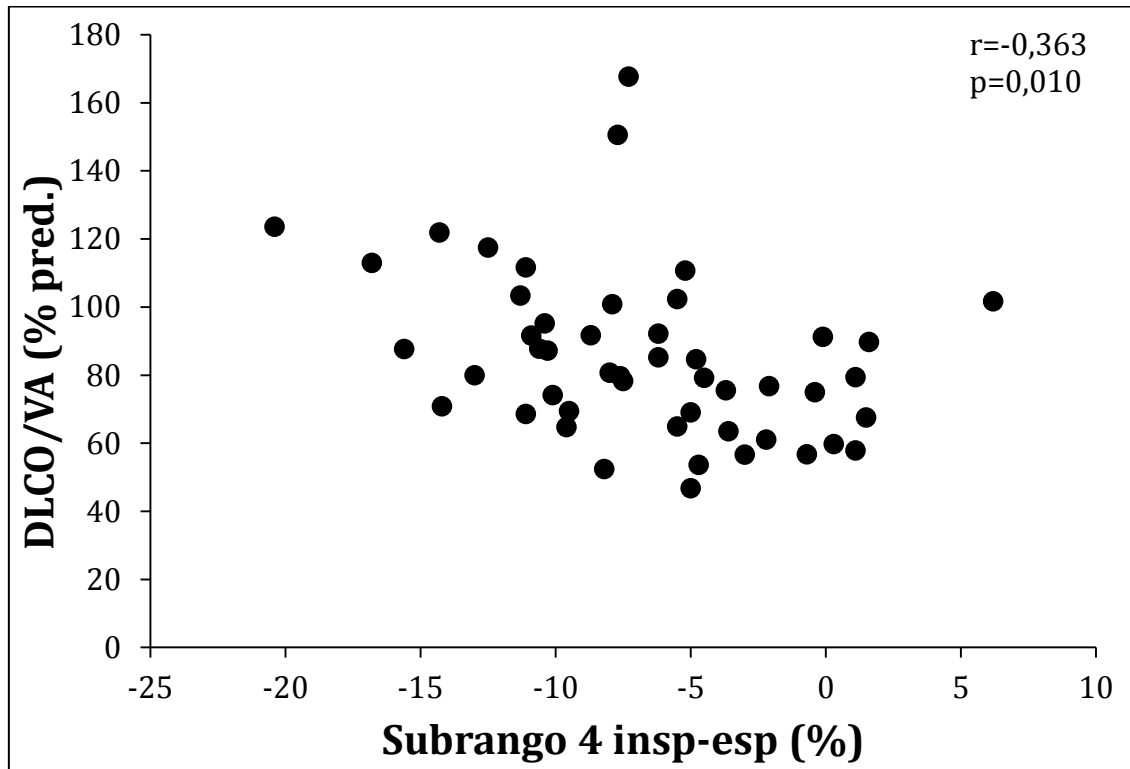
**Figura 50.** Relación entre la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y el percentil 15 en espiración de pacientes con EPOC.



**Figura 51.** Relación entre la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y la diferencia inspiratoria-espiratoria del subrango 3 de pacientes con EPOC.



**Figura 52.** Relación entre el cociente capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono/volumen alveolar (DLCO/VA) y el *bulla index* de pacientes con EPOC



**Figura 53.** Relación entre el cociente capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono/volumen alveolar (DLCO/VA) y la diferencia inspiratoria-espiratoria del subrango 4 de pacientes con EPOC.

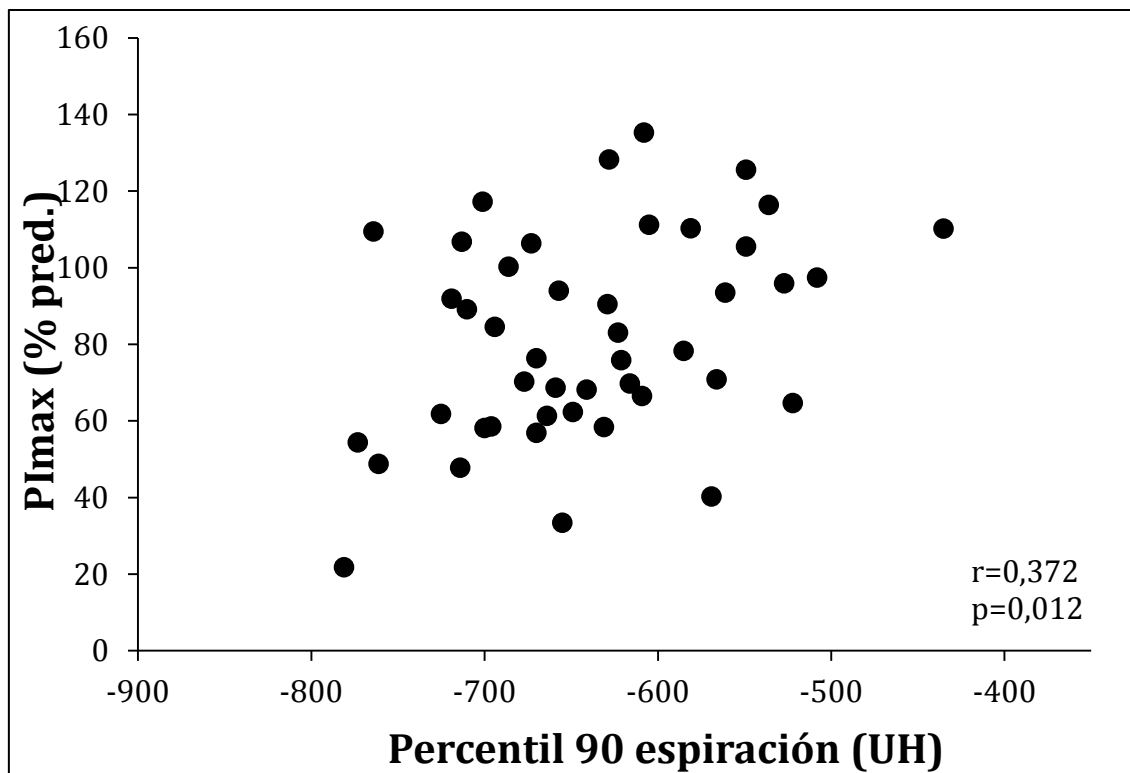
La relación de las diversas medidas de **fuerza muscular respiratoria y de extremidades** con la atenuación pulmonar resulta más discreta (**Tablas 53 y 54**). No obstante, en los pacientes con EPOC se identifica una relación independiente y directamente proporcional entre el percentil 90 en espiración y la presión inspiratoria máxima estática en boca (PI<sub>max</sub>) (**Tabla 59**) (**Figura 54**), que resulta significativa, aunque débil ( $r^2=0,138$ ).

En contraste, resulta de mayor intensidad la relación entre la fuerza de ambas manos y el volumen pulmonar total en inspiración ( $r^2=0,531$ ,  $p=0,007$  y  $r^2=0,546$ ,  $p=0,007$ , respectivamente para la mano derecha e izquierda) (**Figuras 55 y 56**).

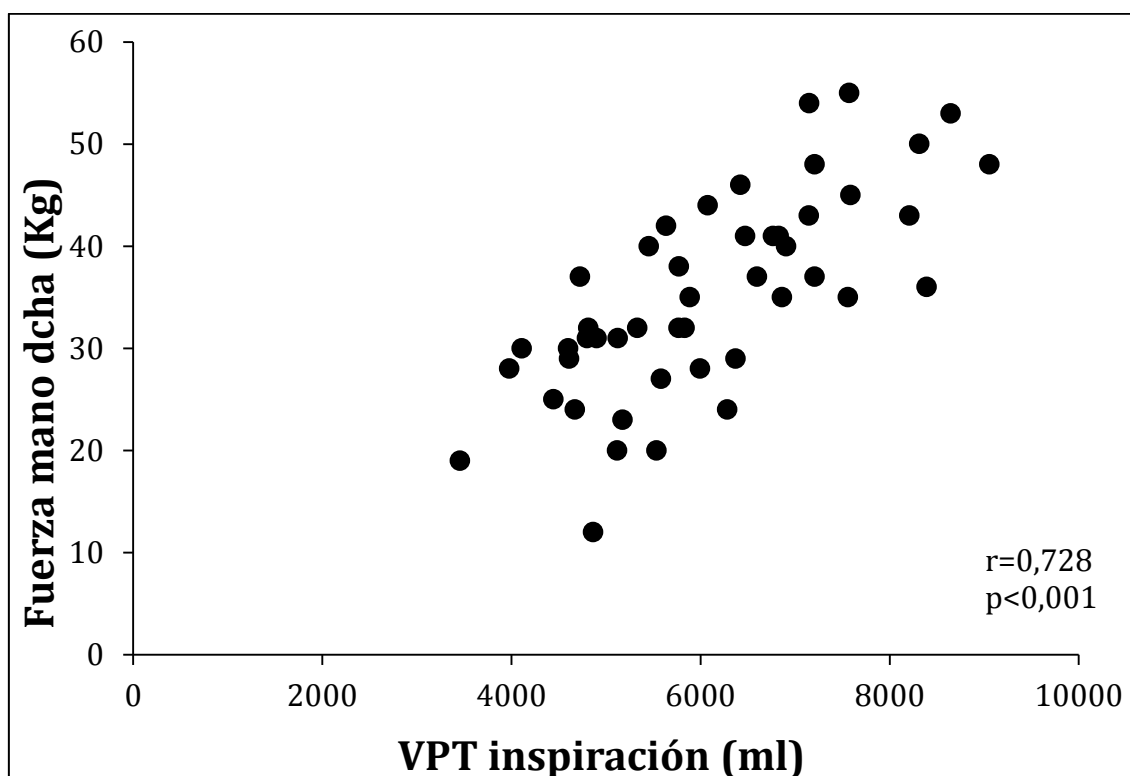
**Tabla 59.** Parámetros relacionados independientemente con la presión inspiratoria máxima en boca (PI<sub>max</sub>) de pacientes con EPOC

| Variables    | B       | E.T.   | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|--------------|---------|--------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|              |         |        |                           |        | Inferior        | Superior |
| P90 esp (UH) | 0,129   | 0,049  | 0,372                     | 0,012  | 0,030           | 0,228    |
| Constante    | 064,203 | 31,657 | -                         | <0,001 | 100,359         | 228,046  |

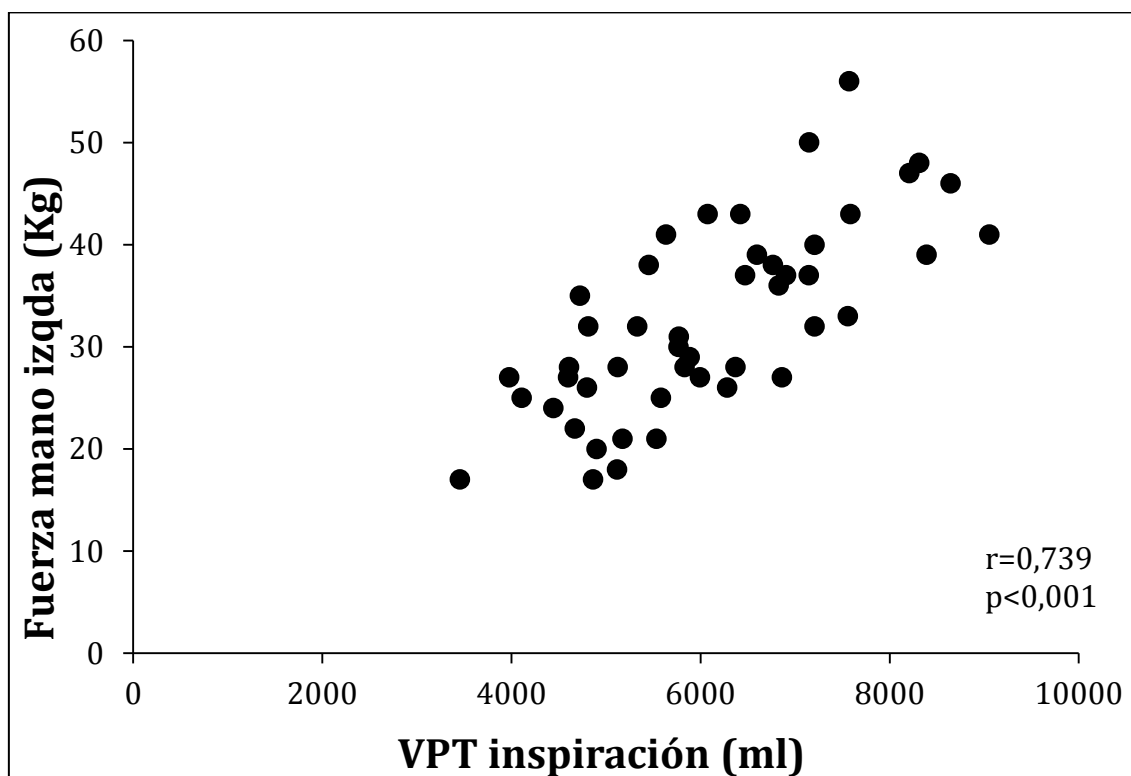
Abreviaturas: P90 esp=percentil 90 en espiración; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



**Figura 54.** Relación entre la fuerza muscular inspiratoria (PImax) y el percentil 90 en espiración de pacientes con EPOC.



**Figura 55.** Relación entre la fuerza en la mano derecha y el volumen pulmonar total (VPT) en inspiración de pacientes con EPOC.



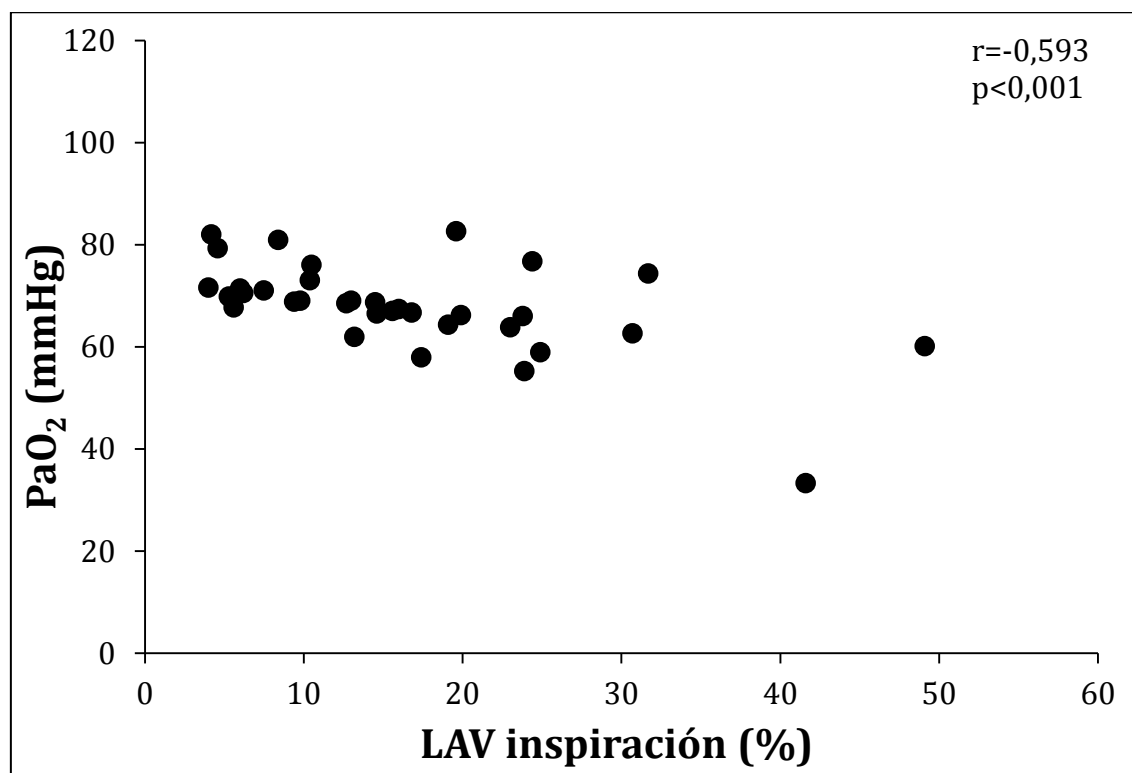
**Figura 56.** Relación entre la fuerza en la mano izquierda y el volumen pulmonar total (VPT) en inspiración de pacientes con EPOC.

En las **tablas 53 y 54**, también se presentan las relaciones entre los gases arteriales y la atenuación pulmonar de los pacientes con EPOC. Entre todas ellas, destaca la relación inversamente proporcional entre el área de baja atenuación en inspiración y la **presión arterial de oxígeno** ( $r^2=0,352$ ) (**Tabla 60**) (**Figura 57**).

**Tabla 60.** Parámetros relacionados independientemente con la presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) de pacientes con EPOC

| Variables    | B      | E.T.  | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|--------------|--------|-------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|              |        |       |                           |        | Inferior        | Superior |
| LAV insp (%) | -0,504 | 0,121 | -0,593                    | <0,001 | -0,750          | -0,258   |
| Constante    | 76,163 | 2,352 | -                         | <0,001 | 71,373          | 80,954   |

Abreviaturas: LAV insp=área de baja atenuación en inspiración; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



**Figura 57.** Relación entre la presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) y el área de baja atenuación (LAV) en inspiración de pacientes con EPOC.





## **E. RELACIÓN ENTRE LA ATENUACIÓN PULMONAR Y LA TOLERANCIA AL EJERCICIO EN LOS PACIENTES CON EPOC**

En las **tablas 61 y 62** se presentan los coeficientes de correlación de los parámetros de atenuación pulmonar evaluados con las variables de la **prueba de la caminata de seis minutos**.

La distancia recorrida durante seis minutos se relaciona con diversos parámetros de atenuación (**Tablas 61-62**), aunque en el análisis multivariante la única variable retenida como determinante independiente fue la diferencia del volumen pulmonar total entre inspiración y espiración ( $r^2=0,261$ ), de tal forma que aquellos pacientes que alcanzaban una menor deflación durante la espiración mostraban una peor tolerancia al ejercicio, caminando menos durante la prueba de los seis minutos (**Tabla 63**) (**Figura 58**).

A su vez, la magnitud de las bullas parece condicionar la limitación sintomática durante la prueba de ejercicio de seis minutos, puesto que la cantidad de bullas de clase 2 resulta ser el único determinante independiente del incremento de la disnea ponderado por la distancia recorrida ( $r^2=0,242$ ) (**Tabla 64**) (**Figura 59**).

Por último, la magnitud de la disminución de la saturación de oxihemoglobina durante la caminata se relaciona de forma independiente ( $r^2=0,621$ ) con la cantidad de bullas de clase 4 (**Figura 60**) y el percentil 45 en inspiración (**Figura 61**) (**Tabla 65**).

**Tabla 61.** Relación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración con las variables de la prueba de la caminata de seis minutos en los pacientes con EPOC

|                       | Distancia recorrida<br>(metros) | Cambio Borg        | Cambio<br>Borg/100m | Cambio SpO2<br>(%) |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r= -0,062                       | <b>r= 0,422**</b>  | <b>r= 0,414**</b>   | r= -0,270          |
| Clase 1               | r= -0,255                       | <b>r= 0,352**</b>  | <b>r= 0,379**</b>   | r= 0,066           |
| Clase 2               | r= -0,122                       | <b>r= 0,467**</b>  | <b>r= 0,492**</b>   | r= -0,040          |
| Clase 3               | r= 0,165                        | <b>r= 0,507**</b>  | <b>r= 0,366**</b>   | r= -0,021          |
| Clase 4               | r= 0,004                        | r= 0,271           | r= 0,289            | <b>r= 0,749**</b>  |
| VPT insp (ml)         | <b>r= 0,502**</b>               | r= 0,077           | r= -0,046           | r= -0,111          |
| MLD insp (UH)         | r= -0,190                       | r= -0,163          | r= -0,108           | r= 0,249           |
| FWHM insp (UH)        | r= -0,136                       | r= 0,180           | r= 0,211            | r= -0,074          |
| LAV insp (%)          | r= -0,229                       | <b>r= 0,317**</b>  | r= 0,276            | <b>r= -0,560**</b> |
| HAV insp (%)          | r= 0,055                        | r= 0,106           | r= 0,142            | r= 0,039           |
| S1 insp (%)           | r= 0,057                        | <b>r= 0,319**</b>  | r= 0,280            | <b>r= -0,521**</b> |
| S2 insp (%)           | r= 0,161                        | r= 0,092           | r= 0,042            | <b>r= 0,299**</b>  |
| S3 insp (%)           | r= 0,012                        | <b>r= -0,362**</b> | <b>r= -0,311**</b>  | <b>r= 0,306**</b>  |
| S4 insp (%)           | r= -0,153                       | r= -0,210          | r= -0,164           | r= 0,095           |
| P15 insp (UH)         | r= -0,020                       | r= -0,255          | r= -0,239           | <b>r= 0,383**</b>  |
| P30 insp (UH)         | r= -0,052                       | r= -0,187          | r= -0,175           | <b>r= 0,328**</b>  |
| P45 insp (UH)         | r= -0,002                       | r= -0,135          | r= -0,124           | <b>r= -0,576**</b> |
| P60 insp (UH)         | r= -0,097                       | r= -0,083          | r= -0,074           | r= 0,171           |
| P75 insp (UH)         | r= -0,120                       | r= -0,020          | r= -0,013           | r= 0,073           |
| P90 insp (UH)         | r= -0,167                       | r= 0,046           | r= 0,057            | r= 0,022           |

Abreviaturas: r=coeficiente de correlación de Pearson; SpO<sub>2</sub>=saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría; 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

Significación de la correlación: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

**Tabla 62.** Relación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración y de los cambios inspiración-espiración con las variables de la prueba de la caminata de seis minutos en los pacientes con EPOC

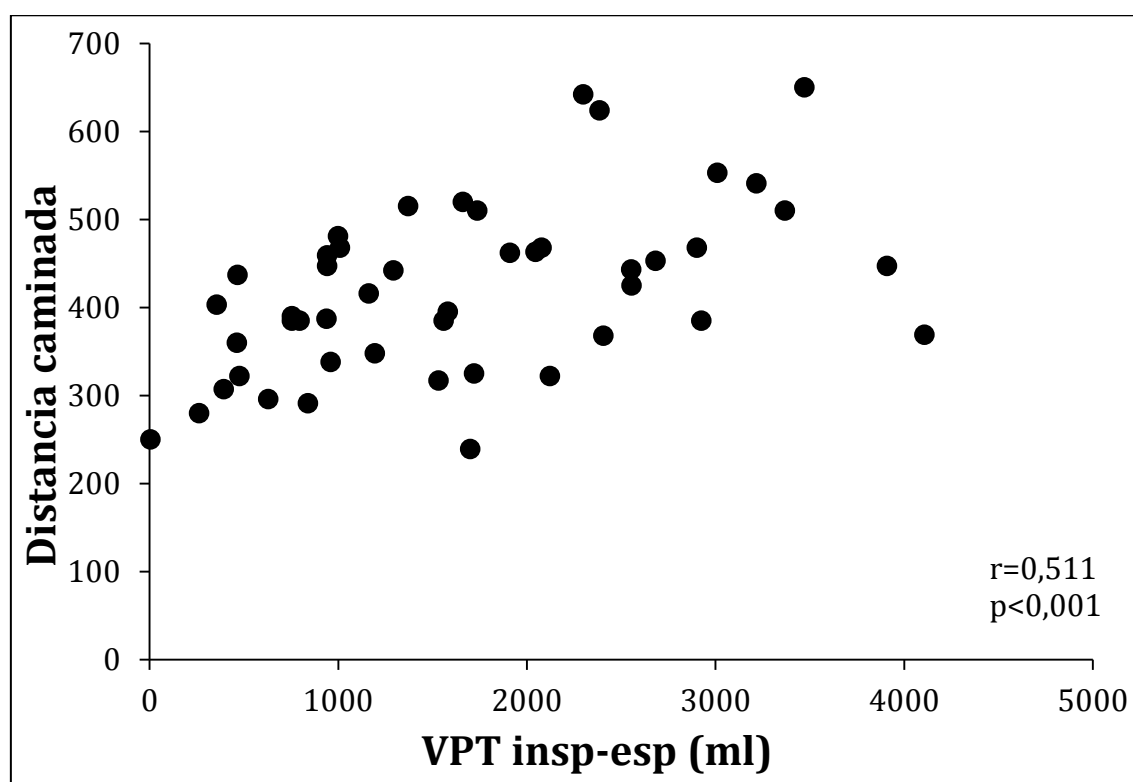
|                   | Distancia recorrida<br>(metros) | Cambio Borg       | Cambio<br>Borg/100m | Cambio SpO <sub>2</sub><br>(%) |
|-------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------------|
| VPT esp (ml)      | r= 0,124                        | r= 0,285          | r= 0,250            | r= -0,189                      |
| MLD esp (UH)      | r= 0,246                        | <b>r= -0,363*</b> | <b>r= -0,403*</b>   | r= 0,257                       |
| FWHM esp (UH)     | r= 0,139                        | r= -0,025         | r= -0,077           | r= 0,093                       |
| LAV esp (%)       | r= -0,067                       | <b>= 0,354*</b>   | <b>r= 0,376*</b>    | <b>r= -0,717**</b>             |
| HAV esp (%)       | r= 0,128                        | r= -0,089         | r= -0,131           | r= 0,089                       |
| S1 esp (%)        | r= -0,089                       | <b>r= 0,354*</b>  | <b>r= 0,389**</b>   | <b>r= -0,697*</b>              |
| S2 esp (%)        | <b>r= -0,288*</b>               | <b>r= 0,353*</b>  | <b>r= 0,405*</b>    | r= -0,087                      |
| S3 esp (%)        | r= -0,161                       | r= 0,272          | r= 0,263            | <b>r= 0,305*</b>               |
| S4 esp (%)        | r= 0,005                        | <b>r= -0,343*</b> | <b>r= -0,369*</b>   | <b>r= 0,443**</b>              |
| P15 esp (UH)      | r= 0,239                        | <b>r= -0,453*</b> | <b>r= -0,460*</b>   | <b>r= 0,355*</b>               |
| P30 esp (UH)      | r= 0,261                        | <b>r= -0,444*</b> | <b>r= -0,464*</b>   | <b>r= 0,346*</b>               |
| P45 esp (UH)      | r= 0,273                        | <b>r= -0,426*</b> | <b>r= -0,453*</b>   | <b>r= 0,315*</b>               |
| P60 esp (UH)      | <b>r= 0,288*</b>                | r= -0,084         | r= -0,217           | r= 0,253                       |
| P75 esp (UH)      | <b>r= 0,292*</b>                | <b>r= -0,371*</b> | <b>r= -0,410**</b>  | r= 0,177                       |
| P90 esp (UH)      | r= 0,248                        | <b>r= -0,315*</b> | <b>r= -0,360*</b>   | r= 0,111                       |
| VPT insp-esp (ml) | <b>r= 0,511**</b>               | r= -0,188         | <b>r= -0,310*</b>   | r= 0,057                       |
| MLD insp-esp (UH) | <b>r= -0,391*</b>               | <b>r= 0,300*</b>  | <b>r= 0,380*</b>    | r= -0,145                      |
| LAV insp-esp (%)  | r= 0,229                        | r= 0,121          | r= 0,018            | r= 0,076                       |
| HAV insp-esp (%)  | r= -0,284                       | r= 0,181          | r= 0,256            | r= -0,087                      |
| S1 insp-esp (%)   | r= 0,248                        | r= 0,124          | r= 0,016            | r= 0,090                       |
| S2 insp-esp (%)   | <b>r= 0,397*</b>                | r= -0,239         | <b>r= -0,332*</b>   | <b>r= 0,337*</b>               |
| S3 insp-esp (%)   | r= 0,114                        | <b>r= -0,372*</b> | <b>r= -0,338*</b>   | r= -0,031                      |
| S4 insp-esp (%)   | r= -0,163                       | r= 0,113          | r= 0,187            | <b>r= -0,356*</b>              |
| P15 insp-esp (UH) | <b>r= -0,345*</b>               | <b>r= 0,418**</b> | <b>r= 0,444**</b>   | r= -0,185                      |
| P30 insp-esp (UH) | <b>r= -0,358*</b>               | <b>r= 0,394**</b> | <b>r= 0,429**</b>   | r= -0,188                      |
| P45 insp-esp (UH) | r= -0,177                       | <b>r= 0,367*</b>  | <b>r= 0,404**</b>   | <b>r= -0,620**</b>             |
| P60 insp-esp (UH) | <b>r= -0,358*</b>               | <b>r= 0,347*</b>  | <b>r= 0,387*</b>    | r= -0,152                      |
| P75 insp-esp (UH) | <b>r= -0,350*</b>               | <b>r= 0,328*</b>  | <b>r= 0,369*</b>    | r= -0,123                      |
| P90 insp-esp (UH) | <b>r= -0,336*</b>               | <b>r= 0,303*</b>  | <b>r= 0,349*</b>    | r= -0,086                      |

Abreviaturas: Ver Tabla 61.

**Tabla 63.** Parámetros relacionados independientemente con la distancia recorrida por los pacientes con EPOC durante la prueba de caminata de seis segundos

| Variables         | B      | E.T.   | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|-------------------|--------|--------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|                   |        |        |                           |        | Inferior        | Superior |
| VPT insp-esp (ml) | 0,0455 | 0,011  | 0,511                     | <0,001 | 0,023           | 0,068    |
| Constante         | 343,54 | 21,937 | -                         | <0,001 | 299,38          | 387,70   |

Abreviaturas: VPT insp-esp=diferencia inspiratoria-espiratoria en el volumen pulmonar total; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

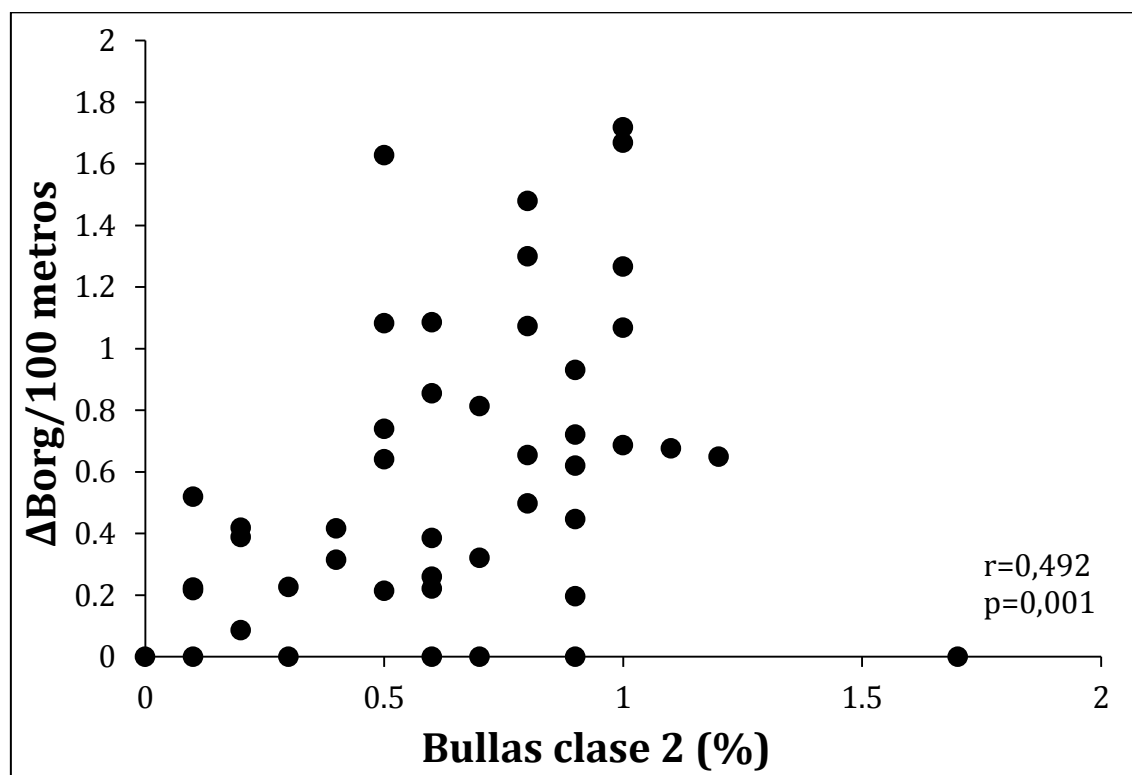


**Figura 58.** Relación entre el cambio inspiratorio-espiratorio en el volumen pulmonar total (VPT) y la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos por los pacientes con EPOC.

**Tabla 64.** Parámetros relacionados con el incremento de la disnea en relación a la distancia recorrida por los pacientes con EPOC durante la prueba de caminata de seis segundos

| Variables          | B     | E.T.  | Coeficiente estandarizado | p     | I.C. 95% para B |          |
|--------------------|-------|-------|---------------------------|-------|-----------------|----------|
|                    |       |       |                           |       | Inferior        | Superior |
| Bullas clase 2 (%) | 0,754 | 0,206 | 0,492                     | 0,001 | 0,339           | 1,169    |
| Constante          | 0,139 | 0,143 | -                         | 0,337 | -0,150          | 0,428    |

Abreviaturas: B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

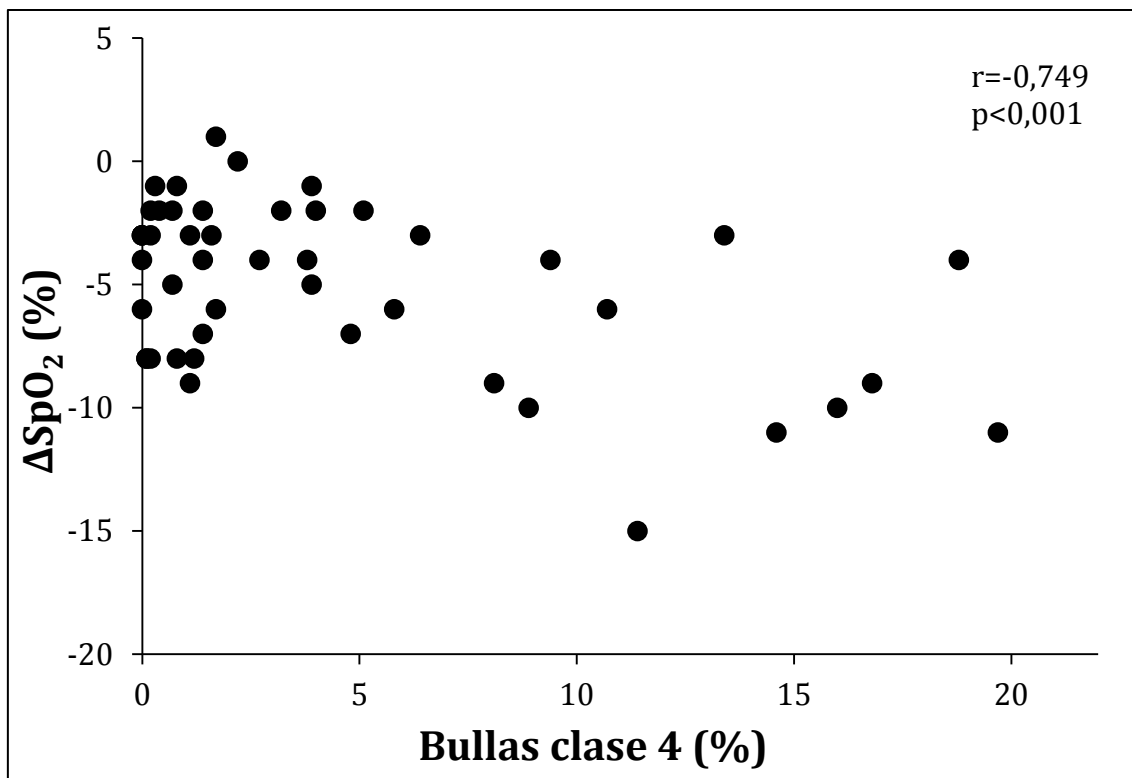


**Figura 59.** Relación entre el porcentaje de bullas de clase 2 y el incremento de la disnea en relación a la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de seis minutos por los pacientes con EPOC.

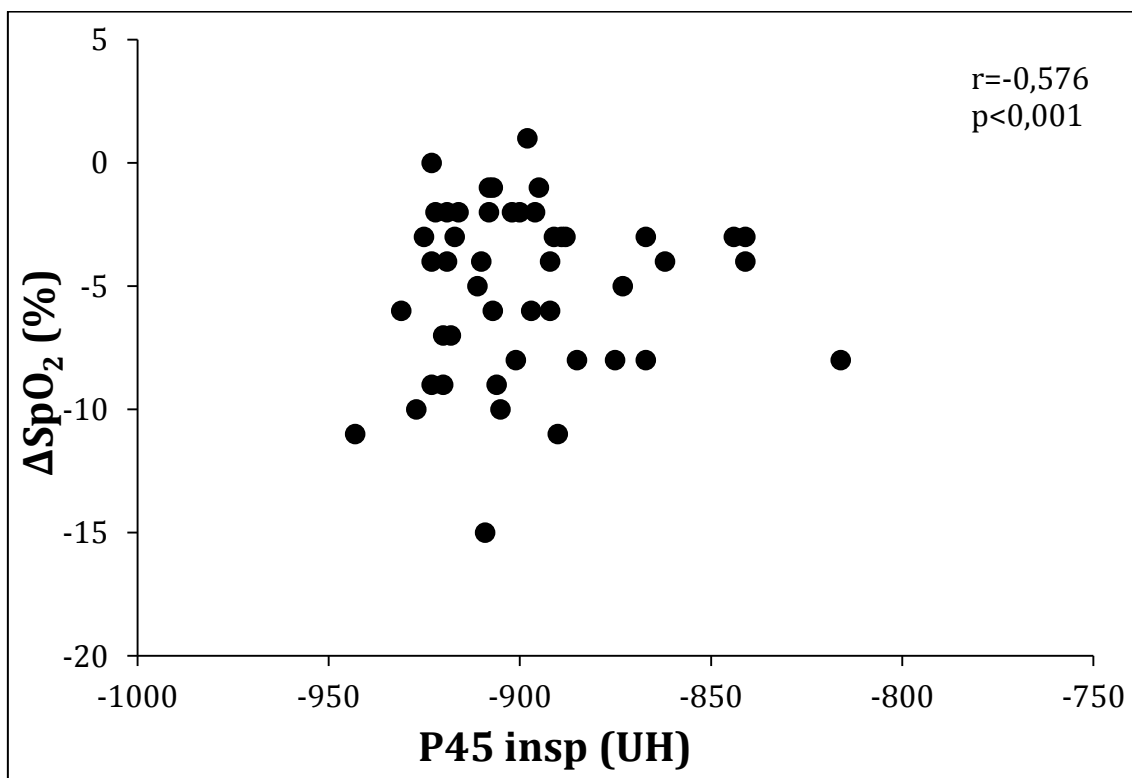
**Tabla 65.** Parámetros relacionados con el cambio de la saturación de oxihemoglobina durante la prueba de caminata de seis segundos en los pacientes con EPOC

| Variables          | B       | E.T.  | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|--------------------|---------|-------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|                    |         |       |                           |        | Inferior        | Superior |
| Bullas clase 4 (%) | -0,026  | 0,010 | -0,280                    | <0,001 | -0,466          | -0,227   |
| P45 insp (UH)      | -0,347  | 0,059 | -0,614                    | 0,011  | -0,046          | -0,006   |
| Constante          | -26,849 | 8,885 | -                         | 0,004  | -44,744         | -8,955   |

Abreviaturas: B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



**Figura 60.** Relación entre el porcentaje de bullas de clase 4 y el cambio en la saturación de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) durante la prueba de la caminata de seis minutos por los pacientes con EPOC.



**Figura 61.** Relación entre el percentil 45 en inspiración y el cambio en la saturación de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) durante la prueba de la caminata de seis minutos por los pacientes con EPOC.

La **prueba de ejercicio progresivo** proporciona una evaluación más detallada de la tolerancia al ejercicio y de sus factores determinantes. En las **tablas 66-73**, se recogen los coeficientes de correlación entre las medidas de atenuación pulmonar evaluadas y los parámetros del ejercicio. De estos últimos, se muestran los indicadores de tolerancia global al ejercicio, mediante la potencia (W) pico y el consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) pico, así como el umbral anaeróbico. También se presentan los distintos parámetros que permiten la caracterización de la respuesta respiratoria, cardiovascular y metabólica al ejercicio.

**Tabla 66.** Relación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración con la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC

|                       | <b>W pico</b><br>(w) | <b>V'O<sub>2</sub> pico</b><br>(ml/min) | <b>V'O<sub>2</sub> pico</b><br>(ml/Kg/min) | <b>V'O<sub>2</sub> pico</b><br>(% pred.) | <b>AT</b><br>(%V'O <sub>2</sub> max) |
|-----------------------|----------------------|---|--|--|--------------------------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r= -0,265            | <b>r= -0,300*</b>                       | r= -0,204                                  | r= -0,264                                | r= -0,305                            |
| Clase 1               | r= -0,227            | r= -0,198                               | r= -0,151                                  | r= 0,010                                 | r= 0,026                             |
| Clase 2               | r= -0,244            | r= -0,192                               | r= -0,099                                  | r= -0,129                                | r= -0,107                            |
| Clase 3               | r= 0,081             | r= 0,099                                | r= 0,098                                   | r= 0,242                                 | r= 0,200                             |
| Clase 4               | <b>r= -0,308*</b>    | r= -0,259                               | r= -0,184                                  | <b>r= -0,330*</b>                        | r= -0,255                            |
| VPT insp (ml)         | <b>r=0,467**</b>     | <b>r= 0,383**</b>                       | r= 0,231                                   | r= -0,197                                | r= -0,223                            |
| MLD insp (UH)         | r= -0,042            | r= -0,020                               | r= 0,031                                   | r= 0,085                                 | r= 0,085                             |
| FWHM insp (UH)        | r= -0,281            | <b>r= -0,358*</b>                       | <b>r= -0,306*</b>                          | <b>r= -0,312*</b>                        | <b>r= -0,393*</b>                    |
| LAV insp (%)          | r= -0,220            | r= -0,283                               | r= -0,279                                  | <b>r= -0,354*</b>                        | r= -0,302                            |
| HAV insp (%)          | r= -0,096            | r= -0,024                               | r= -0,125                                  | r= -0,040                                | r= -0,015                            |
| S1 insp (%)           | r= -0,211            | r= -0,281                               | r= -0,275                                  | <b>r= -0,340*</b>                        | r= -0,304                            |
| S2 insp (%)           | r= 0,223             | <b>r= 0,298*</b>                        | r= 0,162                                   | r= 0,245                                 | r= 0,191                             |
| S3 insp (%)           | r= 0,260             | <b>r= 0,302*</b>                        | <b>r= 0,332*</b>                           | <b>r= 0,301*</b>                         | r= 0,258                             |
| S4 insp (%)           | r= -0,070            | r= -0,129                               | r= 0,005                                   | r= -0,006                                | r= -0,011                            |
| P15 insp (UH)         | r= 0,276             | r= 0,234                                | r= 0,243                                   | <b>r= 0,330*</b>                         | r= 0,290                             |
| P30 insp (UH)         | r= 0,232             | r= 0,178                                | r= 0,182                                   | r= 0,269                                 | r= 0,228                             |
| P45 insp (UH)         | r= -0,046            | r= -0,026                               | r= 0,048                                   | r= -0,017                                | r= 0,065                             |
| P60 insp (UH)         | r= 0,130             | r= 0,087                                | r= 0,065                                   | r= 0,136                                 | r= 0,138                             |
| P75 insp (UH)         | r= 0,071             | r= 0,047                                | r= 0,010                                   | r= 0,082                                 | r= 0,111                             |
| P90 insp (UH)         | r= -0,014            | r= 0,011                                | r= -0,053                                  | r= 0,068                                 | r= -0,122                            |

Abreviaturas: r=coeficiente de correlación de Pearson; W=potencia; V'O<sub>2</sub>=consumo de oxígeno; AT=umbral anaeróbico; 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

Significación de la correlación: \* p<0,05; \*\* p<0,01.



**Tabla 67.** Relación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración y de los cambios inspiración-espiración con la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC

|                   | <b>W pico<br/>(w)</b> | <b>V'O<sub>2</sub> pico<br/>(ml/min)</b> | <b>V'O<sub>2</sub> pico<br/>(ml/Kg/min)</b> | <b>V'O<sub>2</sub> pico<br/>(% pred.)</b> | <b>AT<br/>(%V'O<sub>2</sub> max)</b> |
|-------------------|-----------------------|--|---|---|--------------------------------------|
| VPT esp (ml)      | r= 0,015              | r= 0,056                                 | r= 0,014                                    | <b>r= -0,327*</b>                         | r= -0,282                            |
| MLD esp (UH)      | <b>r=0,427**</b>      | <b>r= 0,366*</b>                         | r= 0,228                                    | r= 0,242                                  | r= -0,221                            |
| FWHM esp (UH)     | r= 0,145              | r= -0,001                                | r= -0,172                                   | r= -0,091                                 | r= -0,170                            |
| LAV esp (%)       | <b>r= -0,361*</b>     | <b>r= -0,336*</b>                        | r= -0,275                                   | <b>r= -0,377**</b>                        | r= -0,284                            |
| HAV esp (%)       | <b>r= 0,293*</b>      | r= 0,233                                 | r= -0,021                                   | r= 0,091                                  | r= 0,102                             |
| S1 esp (%)        | <b>r=-0,380**</b>     | <b>r= -0,362*</b>                        | <b>r= -0,289*</b>                           | <b>r= -0,377**</b>                        | r= -0,297                            |
| S2 esp (%)        | <b>r= -0,413**</b>    | <b>r= -0,358*</b>                        | r= -0,281                                   | r= -0,135                                 | r= -0,138                            |
| S3 esp (%)        | r= -0,125             | r= -0,044                                | r= -0,008                                   | r= 0,036                                  | r= -0,001                            |
| S4 esp (%)        | <b>r= 0,287*</b>      | r= 0,235                                 | <b>r= 0,293*</b>                            | r= 0,208                                  | r= 0,132                             |
| P15 esp (UH)      | <b>r= 0,423**</b>     | <b>r= 0,405**</b>                        | <b>r= 0,358*</b>                            | <b>r= 0,314*</b>                          | r= 0,284                             |
| P30 esp (UH)      | <b>r=0,431**</b>      | <b>r= 0,402**</b>                        | <b>r= 0,334*</b>                            | <b>r= 0,286*</b>                          | r= 0,249                             |
| P45 esp (UH)      | <b>r= 0,426**</b>     | <b>r= 0,392**</b>                        | <b>r= 0,303*</b>                            | r= 0,251                                  | r= 0,220                             |
| P60 esp (UH)      | <b>r= 0,417**</b>     | <b>r= 0,385**</b>                        | r= 0,272                                    | r= 0,211                                  | r= 0,197                             |
| P75 esp (UH)      | <b>r= 0,403**</b>     | <b>r= 0,377**</b>                        | r= 0,237                                    | r= 0,180                                  | r= 0,184                             |
| P90 esp (UH)      | <b>r= 0,378**</b>     | <b>r= 0,365*</b>                         | r= 0,202                                    | r= 0,165                                  | r= 0,187                             |
| VPT insp-esp (ml) | <b>r= 0,590**</b>     | <b>r= 0,435**</b>                        | r= 0,284                                    | r= 0,099                                  | r= 0,023                             |
| MLD insp-esp (UH) | <b>r= -0,503**</b>    | <b>r= -0,423**</b>                       | r= -0,237                                   | r= -0,222                                 | r= -0,197                            |
| LAV insp-esp (%)  | r= 0,194              | r= 0,013                                 | r= -0,090                                   | r= -0,063                                 | r= -0,125                            |
| HAV insp-esp (%)  | <b>r= -0,416**</b>    | <b>r= -0,299*</b>                        | r= -0,050                                   | r= -0,134                                 | r= -0,135                            |
| S1 insp-esp (%)   | r= 0,205              | r= 0,040                                 | r= -0,069                                   | r= -0,053                                 | r= -0,114                            |
| S2 insp-esp (%)   | <b>r= 0,551**</b>     | <b>r= 0,572**</b>                        | <b>r= 0,385**</b>                           | <b>r= 0,334*</b>                          | r= 0,290                             |
| S3 insp-esp (%)   | r= 0,236              | r= 0,205                                 | r= 0,198                                    | r= 0,150                                  | r= 0,147                             |
| S4 insp-esp (%)   | <b>r= -0,360*</b>     | <b>r= -0,368*</b>                        | <b>r= -0,290*</b>                           | r= -0,216                                 | r= -0,139                            |
| P15 insp-esp (UH) | <b>r= -0,369**</b>    | <b>r= -0,378**</b>                       | <b>r= -0,304*</b>                           | r= -0,171                                 | r= -0,157                            |
| P30 insp-esp (UH) | <b>r= -0,367*</b>     | <b>r= -0,371**</b>                       | r= -0,283                                   | r= -0,159                                 | r= -0,137                            |
| P45 insp-esp (UH) | <b>r= -0,309*</b>     | <b>r= -0,273</b>                         | r= -0,162                                   | r= -0,175                                 | r= -0,089                            |
| P60 insp-esp (UH) | <b>r= -0,344*</b>     | <b>r= -0,338*</b>                        | r= -0,236                                   | r= -0,130                                 | r= -0,108                            |
| P75 insp-esp (UH) | <b>r= -0,332*</b>     | <b>r= -0,321*</b>                        | r= -0,215                                   | r= -0,118                                 | r= -0,098                            |
| P90 insp-esp (UH) | <b>r= -0,344*</b>     | <b>r= -0,315*</b>                        | r= -0,214                                   | r= -0,100                                 | r= -0,077                            |

Abreviaturas: Ver Tabla 66.

**Tabla 68.** Relación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración con la respuesta ventilatoria al ejercicio de los pacientes con EPOC

|                       | <b>V<sub>E</sub> pico</b><br>(l/min) | <b>BR</b><br>(%) | <b>V<sub>T</sub> pico</b><br>(l) | <b>f<sub>pico</sub></b><br>(min <sup>-1</sup> ) | <b>Cambio EELV</b><br>(l) | <b>EqCO<sub>2</sub> pico</b> | <b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> pico</b> | <b>SpO<sub>2</sub> pico</b><br>(%) |
|-----------------------|--------------------------------------|------------------|----------------------------------|---|---------------------------|------------------------------|---|------------------------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r= -0,162                            | r= 0,163         | r= 0,228                         | r= 0,004  | r= -0,017                 | r= 0,253                     | r= 0,195                                | r= -0,184                          |
| Clase 1               | r= -0,209                            | r= 0,256         | r= 0,190                         | r= 0,083  | r= -0,153                 | r= 0,014                     | r= 0,204                                | r= -0,008                          |
| Clase 2               | r= -0,130                            | r= 0,221         | <b>r= 0,434**</b>                | r= 0,199  | r= -0,091                 | r= 0,219                     | <b>r= 0,350*</b>                        | r= -0,003                          |
| Clase 3               | r= 0,230                             | r= -0,062        | <b>r= 0,307*</b>                 | r= 0,214  | r= -0,124                 | r= 0,201                     | <b>r= 0,384**</b>                       | <b>r= -0,608***</b>                |
| Clase 4               | r= -0,146                            | r= -0,051        | r= -0,019                        | r= 0,001  | r= 0,053                  | r= 0,254                     | r= 0,010                                | r= -0,260                          |
| VPT insp (ml)         | <b>r= 0,454**</b>                    | r= 0,104         | r= 0,239                         | r= -0,087                                       | r= 0,185                  | r= 0,128                     | r= 0,156                                | r= 0,055                           |
| MLD insp (UH)         | r= -0,099                            | r= 0,114         | r= -0,147                        | r= -0,026                                       | r= -0,142                 | r= -0,139                    | r= -0,009                               | r= 0,118                           |
| FWHM insp (UH)        | r= -0,244                            | r= 0,136         | r= -0,079                        | r= -0,065                                       | r= -0,113                 | r= 0,141                     | r= 0,051                                | r= -0,024                          |
| LAV insp (%)          | r= -0,121                            | r= -0,049        | r= 0,088                         | r= 0,052  | r= 0,064                  | <b>r= 0,311*</b>             | r= 0,081                                | r= -0,256                          |
| HAV insp (%)          | r= -0,082                            | r= 0,173         | r= -0,125                        | r= 0,169  | r= -0,222                 | r= -0,049                    | r= -0,026                               | r= -0,008                          |
| S1 insp (%)           | r= -0,124                            | r= -0,050        | r= 0,097                         | r= 0,040  | r= 0,053                  | <b>r= 0,290*</b>             | r= 0,073                                | r= -0,248                          |
| S2 insp (%)           | r= 0,244                             | r= 0,002         | r= 0,134                         | r= 0,091  | r= 0,073                  | r= -0,096                    | r= -0,025                               | r= 0,080                           |
| S3 insp (%)           | r= 0,129                             | r= -0,052        | r= -0,113                        | r= -0,144                                       | r= -0,010                 | <b>r= -0,333*</b>            | r= -0,171                               | r= 0,237                           |
| S4 insp (%)           | r= -0,148                            | r= 0,004         | r= -0,131                        | r= -0,099                                       | r= -0,098                 | r= -0,058                    | r= 0,042                                | r= 0,057                           |
| P15 insp (UH)         | r= 0,064                             | r= 0,000         | r= -0,096                        | r= -0,082                                       | r= -0,196                 | <b>r= -0,319*</b>            | r= -0,068                               | r= 0,184                           |
| P30 insp (UH)         | r= 0,039                             | r= 0,016         | r= -0,104                        | r= -0,065                                       | r= -0,246                 | r= -0,264                    | r= -0,029                               | r= 0,156                           |
| P45 insp (UH)         | r= -0,122                            | r= -0,267        | r= -0,081                        | r= -0,116                                       | r= -0,128                 | r= -0,199                    | r= -0,233                               | r= -0,073                          |
| P60 insp (UH)         | r= 0,007                             | r= 0,036         | r= -0,125                        | r= -0,017                                       | <b>r= -0,317*</b>         | r= -0,130                    | r= 0,023                                | r= 0,089                           |
| P75 insp (UH)         | r= -0,012                            | r= 0,041         | r= -0,133                        | r= 0,014  | <b>r= -0,353*</b>         | r= -0,076                    | r= 0,029                                | r= 0,050                           |
| P90 insp (UH)         | r= -0,067                            | r= 0,094         | r= -0,138                        | r= 0,081  | <b>r= -0,363*</b>         | r= -0,066                    | r= 0,012                                | r= 0,018                           |

Abreviaturas: r=coeficiente de correlación de Pearson; V<sub>E</sub>=ventilación minuto; BR=reserva ventilatoria; V<sub>T</sub>=volumen corriente; f=frecuencia respiratoria; EELV=volumen pulmonar tele-espiratorio; EqCO<sub>2</sub>=equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>=relación espacio muerto/volumen corriente; SpO<sub>2</sub>=saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría; 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

Significación de la correlación: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\*p<0,001.

**Tabla 69.** Relación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración y de los cambios inspiración-espiración con la respuesta ventilatoria al ejercicio de los pacientes con EPOC

|                   | <b>V<sub>E</sub> pico</b><br>(l/min) | <b>BR</b><br>(%) | <b>V<sub>T</sub> pico</b><br>(l) | <b>f<sub>pico</sub></b><br>(min <sup>-1</sup> ) | <b>Cambio EELV</b><br>(l) | <b>EqCO<sub>2</sub> pico</b> | <b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> pico</b> | <b>SpO<sub>2</sub> pico</b><br>(%) |
|-------------------|--------------------------------------|------------------|----------------------------------|---|---------------------------|------------------------------|---|------------------------------------|
| VPT esp (ml)      | r= 0,070                             | r= 0,270         | r= 0,198                         | r= -0,044                                       | r= 0,041                  | r= 0,117                     | r= 0,256                                | r= 0,104                           |
| MLD esp (UH)      | <b>r= 0,331*</b>                     | r= -0,143        | r= -0,083                        | r= -0,033                                       | r= 0,115                  | r= -0,149                    | r= -0,104                               | r= 0,090                           |
| FWHM esp (UH)     | r= 0,080                             | r= -0,030        | r= -0,067                        | r= -0,083                                       | r= -0,046                 | r= 0,021                     | r= -0,063                               | r= -0,019                          |
| LAV esp (%)       | r= -0,244                            | r= 0,000         | r= 0,005                         | r= -0,009                                       | r= 0,000                  | r= 0,219                     | r= -0,002                               | r= 0,219                           |
| HAV esp (%)       | r= 0,250                             | r= -0,036        | r= -0,065                        | r= 0,158  | r= -0,001                 | r= 0,000                     | r= -0,060                               | r= -0,058                          |
| S1 esp (%)        | r= -0,282                            | r= 0,010         | r= 0,005                         | r= -0,040                                       | r= -0,023                 | r= 0,191                     | r= -0,033                               | r= -0,213                          |
| S2 esp (%)        | <b>r= -0,360*</b>                    | r= 0,264         | r= 0,085                         | r= -0,024                                       | r= -0,143                 | r= 0,042                     | r= 0,021                                | r= -0,029                          |
| S3 esp (%)        | r= -0,084                            | r= 0,168         | r= 0,144                         | r= 0,133  | r= -0,046                 | r= 0,038                     | r= 0,195                                | r= 0,077                           |
| S4 esp (%)        | r= 0,216                             | r= -0,154        | r= -0,029                        | r= 0,113  | r= -0,046                 | r= -0,067                    | r= 0,091                                | r= 0,113                           |
| P15 esp (UH)      | <b>r= 0,296*</b>                     | r= -0,087        | r= -0,052                        | r= -0,085                                       | r= 0,211                  | r= -0,269                    | r= -0,131                               | r= 0,175                           |
| P30 esp (UH)      | <b>r= 0,318*</b>                     | r= -0,085        | r= -0,052                        | r= -0,078                                       | r= 0,238                  | r= -0,240                    | r= -0,119                               | r= 0,157                           |
| P45 esp (UH)      | <b>r= 0,333*</b>                     | r= -0,090        | r= -0,059                        | r= -0,073                                       | r= 0,267                  | r= -0,203                    | r= -0,114                               | r= 0,133                           |
| P60 esp (UH)      | <b>r= 0,352*</b>                     | r= -0,105        | r= -0,069                        | r= -0,071                                       | <b>r= 0,296*</b>          | r= -0,158                    | r= -0,118                               | r= 0,095                           |
| P75 esp (UH)      | <b>r= 0,374**</b>                    | r= -0,130        | r= -0,077                        | r= -0,058                                       | <b>r= 0,351*</b>          | r= -0,104                    | r= -0,122                               | r= 0,043                           |
| P90 esp (UH)      | <b>r= 0,391**</b>                    | r= -0,132        | r= -0,084                        | r= 0,008  | r= 0,318                  | r= -0,042                    | r= -0,102                               | r= -0,025                          |
| VPT insp-esp (ml) | <b>r= 0,512**</b>                    | r= -0,151        | r= 0,099                         | r= -0,065                                       | r= 0,196                  | r= 0,039                     | r= -0,075                               | r= -0,041                          |
| MLD insp-esp (UH) | <b>r= -0,429**</b>                   | r= 0,226         | r= 0,006                         | r= 0,022  | r= -0,212                 | r= 0,086                     | r= 0,112                                | r= -0,032                          |
| LAV insp-esp (%)  | r= 0,191                             | r= -0,104        | r= 0,181                         | r= 0,128  | r= 0,138                  | r= 0,261                     | r= 0,177                                | r= -0,145                          |
| HAV insp-esp (%)  | <b>r= -0,354*</b>                    | r= 0,149         | r= 0,003                         | r= -0,092                                       | r= -0,132                 | r= -0,029                    | r= 0,058                                | r= 0,066                           |
| S1 insp-esp (%)   | r= 0,215                             | r= -0,113        | r= 0,182                         | r= 0,143  | r= 0,141                  | r= 0,256                     | r= 0,196                                | r= -0,138                          |
| S2 insp-esp (%)   | <b>r= 0,525**</b>                    | r= -0,223        | r= 0,048                         | r= 0,102  | r= 0,187                  | r= 0,121                     | r= -0,040                               | r= 0,097                           |
| S3 insp-esp (%)   | r= 0,132                             | r= -0,144        | r= -0,143                        | r= -0,174                                       | r= 0,061                  | r= -0,219                    | r= -0,232                               | r= 0,086                           |
| S4 insp-esp (%)   | <b>r= -0,368*</b>                    | r= 0,158         | r= -0,105                        | r= -0,214                                       | r= -0,053                 | r= 0,009                     | r= -0,049                               | r= -0,056                          |
| P15 insp-esp (UH) | <b>r= -0,365*</b>                    | r= 0,121         | r= -0,006                        | r= 0,053  | r= -0,458                 | r= 0,118                     | r= 0,128                                | r= -0,096                          |
| P30 insp-esp (UH) | <b>r= -0,369**</b>                   | r= 0,119         | r= -0,013                        | r= 0,049  | <b>r= -0,481**</b>        | r= 0,104                     | r= 0,128                                | r= -0,081                          |
| P45 insp-esp (UH) | <b>r= -0,304*</b>                    | r= -0,135        | r= -0,021                        | r= -0,037                                       | r= -0,266                 | r= -0,013                    | r= -0,095                               | r= -0,139                          |
| P60 insp-esp (UH) | <b>r= 0,354*</b>                     | r= 0,130         | r= -0,010                        | r= 0,061  | <b>r= -0,502**</b>        | r= 0,079                     | r= 0,134                                | r= -0,041                          |
| P75 insp-esp (UH) | <b>r= -0,355*</b>                    | r= 0,145         | r= -0,012                        | r= 0,063  | <b>r= -0,508**</b>        | r= 0,050                     | r= 0,131                                | r= -0,010                          |
| P90 insp-esp (UH) | <b>r= -0,391**</b>                   | r= 0,179         | r= -0,021                        | r= 0,048  | <b>r= -0,525**</b>        | r= -0,007                    | r= 0,098                                | r= 0,035                           |

Abreviaturas: Ver tabla 68.

**Tabla 70.** Relación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración con la disnea durante el ejercicio progresivo en los pacientes con EPOC

|                       | Pendiente Borg/VO <sub>2</sub><br>(1/ml/min/kg) | Umbral de disnea<br>(ml/Kg/min) | Carga maxima de<br>disnea |
|-----------------------|---|---------------------------------|---------------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r= 0,166  | r= -0,036                       | r= 0,174                  |
| Clase 1               | r= 0,167  | r= -0,014                       | r= 0,225                  |
| Clase 2               | r= 0,230  | r= -0,117                       | r= 0,271                  |
| Clase 3               | r= 0,049  | r= -0,059                       | r= 0,014                  |
| Clase 4               | r= 0,200  | r= -0,206                       | r= 0,192                  |
| VPT insp (ml)         | r= 0,040  | r= -0,132                       | r= 0,084                  |
| MLD insp (UH)         | r= -0,256                                       | r= 0,305                        | r= -0,188                 |
| FWHM insp (UH)        | r= 0,110  | r= 0,067                        | r= 0,068                  |
| LAV insp (%)          | <b>r= 0,366*</b>                                | <b>r= -0,308*</b>               | <b>r= 0,364*</b>          |
| HAV insp (%)          | r= -0,051                                       | r= 0,159                        | r= 0,010                  |
| S1 insp (%)           | <b>r= 0,365*</b>                                | <b>r= -0,303*</b>               | <b>r= 0,367*</b>          |
| S2 insp (%)           | r= 0,021  | r= -0,111                       | r= -0,051                 |
| S3 insp (%)           | <b>r= -0,308*</b>                               | r= 0,214                        | <b>r= -0,327*</b>         |
| S4 insp (%)           | r= -0,202                                       | r= 0,256                        | r= -0,129                 |
| P15 insp (UH)         | <b>r= -0,367*</b>                               | <b>r= 0,336*</b>                | r= -0,278                 |
| P30 insp (UH)         | <b>r= -0,352*</b>                               | <b>r= 0,341*</b>                | r= -0,261                 |
| P45 insp (UH)         | r= -0,109                                       | r= 0,020                        | r= -0,045                 |
| P60 insp (UH)         | r= -0,291                                       | <b>r= 0,319*</b>                | r= -0,187                 |
| P75 insp (UH)         | r= -0,249                                       | r= 0,295                        | r= -0,133                 |
| P90 insp (UH)         | r= -0,175                                       | r= 0,242                        | r= -0,046                 |

Abreviaturas: r=coeficiente de correlación de Pearson; VO<sub>2</sub>=consumo de oxígeno; 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VPT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum"); LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH).

Significación de la correlación: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

**Tabla 71.** Relación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración y de los cambios inspiración-espiración con la disnea durante el ejercicio progresivo en los pacientes con EPOC

|                   | <b>Pendiente Borg/VO<sub>2</sub></b><br>(1/ml/min/kg) | <b>Umbral de disnea</b><br>(ml/Kg/min) | <b>Carga máxima de disnea</b> |
|-------------------|---|--|-------------------------------|
| VPT esp (ml)      | r= 0,177  | r= -0,148                              | r= 0,208                      |
| MLD esp (UH)      | <b>r= -0,311*</b>                                     | r= 0,185                               | <b>r= -0,337*</b>             |
| FWHM esp (UH)     | r= 0,165  | r= -0,908                              | r= -0,063                     |
| LAV esp (%)       | <b>r= 0,357*</b>                                      | r= -0,282                              | <b>r= 0,318*</b>              |
| HAV esp (%)       | r= -0,141   | r= 0,075                               | r= -0,109                     |
| S1 esp (%)        | <b>r= 0,353*</b>                                      | r= -0,261                              | <b>r= 0,319*</b>              |
| S2 esp (%)        | r= 0,227  | r= -0,062                              | r= 0,217                      |
| S3 esp (%)        | r= 0,051  | r= -0,018                              | r= 0,130                      |
| S4 esp (%)        | r= -0,142   | r= 0,060                               | r= -0,014                     |
| P15 esp (UH)      | <b>r= -0,373*</b>                                     | r= 0,217                               | <b>r= -0,379*</b>             |
| P30 esp (UH)      | r= -0,340   | r= 0,183                               | r= -0,373                     |
| P45 esp (UH)      | r= -0,295   | r= 0,144                               | <b>r= -0,352*</b>             |
| P60 esp (UH)      | r= -0,244   | r= 0,094                               | <b>r= -0,317*</b>             |
| P75 esp (UH)      | r= -0,186   | r= 0,036                               | r= -0,256                     |
| P90 esp (UH)      | r= -0,092   | r= -0,051                              | r= -0,133                     |
| VPT insp-esp (ml) | r= -0,130   | r= -0,015                              | r= -0,106                     |
| MLD insp-esp (UH) | r= 0,195  | r= 0,026                               | r= 0,266                      |
| LAV insp-esp (%)  | r= 0,142  | r= -0,151                              | r= 0,204                      |
| HAV insp-esp (%)  | r= 0,141  | r= 0,003                               | r= 0,138                      |
| S1 insp-esp (%)   | r= 0,149  | r= -0,175                              | r= 0,206                      |
| S2 insp-esp (%)   | r= -0,178   | r= -0,044                              | r= -0,233                     |
| S3 insp-esp (%)   | r= -0,207   | r= -0,132                              | r= -0,270                     |
| S4 insp-esp (%)   | r= -0,065   | r= 0,203                               | r= -0,119                     |
| P15 insp-esp (UH) | r= 0,220  | r= -0,031                              | <b>r= 0,298*</b>              |
| P30 insp-esp (UH) | r= -0,158   | r= 0,026                               | r= 0,265                      |
| P45 insp-esp (UH) | r= 0,105  | r= -0,076                              | r= 0,188                      |
| P60 insp-esp (UH) | r= 0,060  | r= 0,111                               | r= 0,201                      |
| P75 insp-esp (UH) | r= 0,018  | r= 0,149                               | r= 0,154                      |
| P90 insp-esp (UH) | r= -0,038   | r= 0,208                               | r= 0,085                      |

Abreviaturas: Ver Tabla 70.

**Tabla 72.** Relación del índice de bullas y de los parámetros de atenuación pulmonar en inspiración con la respuesta cardiocirculatoria y metabólica al ejercicio de los pacientes con EPOC

|                       | HR pico<br>(min <sup>-1</sup> ) | HRR pico<br>(min <sup>-1</sup> ) | HR slope<br>(1/kg/min) | Pulso O <sub>2</sub><br>(ml) | VO <sub>2</sub> slope<br>(ml/min/w) |
|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| 3D <i>Bulla Index</i> | r= 0,076                        | r= -0,009                        | r= 0,257               | <b>r= -0,383**</b>           | r= -0,027                           |
| Clase 1               | r= 0,040                        | r= -0,131                        | r= 0,132               | r= -0,247                    | r= 0,110                            |
| Clase 2               | r= 0,088                        | r= -0,115                        | r= 0,091               | r= -0,258                    | r= 0,077                            |
| Clase 3               | <b>r= 0,354*</b>                | r= -0,138                        | r= 0,050               | r= -0,113                    | r= 0,024                            |
| Clase 4               | r= 0,016                        | r= 0,008                         | r= 0,226               | r= -0,280                    | r= -0,002                           |
| VPT insp (ml)         | r= 0,236                        | r= -0,066                        | r= -0,064              | r= 0,259                     | r= -0,145                           |
| MLD insp (UH)         | r= -0,069                       | r= 0,054                         | r= -0,038              | r= 0,044                     | r= -0,004                           |
| FWHM insp (UH)        | r= -0,199                       | r= 0,241                         | r= 0,202               | r= -0,245                    | r= -0,182                           |
| LAV insp (%)          | r= 0,012                        | r= 0,017                         | <b>r= 0,306*</b>       | <b>r= -0,320*</b>            | r= -0,158                           |
| HAV insp (%)          | r= -0,151                       | r= 0,008                         | r= 0,052               | r= 0,120                     | r= 0,052                            |
| S1 insp (%)           | r= 0,002                        | r= 0,021                         | <b>r= 0,287*</b>       | <b>r= -0,315*</b>            | r= -0,162                           |
| S2 insp (%)           | r= 0,131                        | r= -0,235                        | r= -0,153              | r= 0,225                     | r= 0,196                            |
| S3 insp (%)           | r= -0,092                       | r= 0,138                         | <b>r= -0,400**</b>     | <b>r= 0,383**</b>            | r= 0,159                            |
| S4 insp (%)           | r= -0,086                       | r= 0,179                         | r= -0,023              | r= -0,075                    | r= -0,123                           |
| P15 insp (UH)         | r= -0,002                       | r= 0,021                         | r= -0,224              | r= 0,254                     | r= 0,009                            |
| P30 insp (UH)         | r= -0,021                       | r= 0,047                         | r= -0,170              | r= 0,211                     | r= -0,025                           |
| P45 insp (UH)         | r= -0,180                       | r= 0,155                         | r= -0,164              | r= 0,078                     | r= 0,028                            |
| P60 insp (UH)         | r= -0,020                       | r= 0,037                         | r= -0,041              | r= 0,125                     | r= -0,052                           |
| P75 insp (UH)         | r= -0,021                       | r= 0,012                         | r= 0,015               | r= 0,089                     | r= -0,039                           |
| P90 insp (UH)         | r= -0,051                       | r= -0,018                        | r= 0,046               | r= 0,072                     | r= 0,018                            |

Abreviaturas: r=coeficiente de correlación de Pearson; HR=frecuencia cardiaca; HRR=reserva cardiaca; HR slope=pendiente de respuesta cardiovascular al oxígeno; Pulso O<sub>2</sub>=pulso de oxígeno; VO<sub>2</sub> slope=eficacia energética; 3D *Bulla Index*=índice de bullas; VT=volumen pulmonar total; esp=expiración; insp=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; FWHM=anchura total a mitad del máximo ("Full Width at Half Maximum");LAV=área de baja atenuación; HAV=área de alta atenuación; UH=unidades Hounsfield; S=subrango; P=percentil; S1=subrango 1 (de -1.000 a -951 UH); S2=subrango 2 (de -950 a -901 UH); S3=subrango 3 (de -900 a -851 UH); S4=subrango 4 (de -850 a -801 UH). Significación de la correlación: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

**Tabla 73.** Relación de los parámetros de atenuación pulmonar en espiración y de los cambios inspiración-espiración con la respuesta cardiocirculatoria y metabólica al ejercicio de los pacientes con EPOC

|                   | <b>HR pico</b><br>(min <sup>-1</sup> ) | <b>HRR pico</b><br>(min <sup>-1</sup> ) | <b>HR slope</b><br>(1/kg/min) | <b>Pulso O<sub>2</sub></b><br>(ml) | <b>VO<sub>2</sub> slope</b><br>(ml/min/w) |
|-------------------|--|---|-------------------------------|------------------------------------|---|
| VPT esp (ml)      | r= 0,173                               | r= -0,063                               | r= 0,110                      | r= -0,033                          | r= 0,027                                  |
| MLD esp (UH)      | r= 0,003                               | r= 0,033                                | r= -0,226                     | <b>r= 0,392**</b>                  | r= -0,125                                 |
| FWHM esp (UH)     | r= -0,124                              | r= 0,184                                | r= 0,081                      | r= 0,069                           | r= -0,284                                 |
| LAV esp (%)       | r= -0,032                              | r= 0,055                                | <b>r= 0,298*</b>              | <b>r= -0,341*</b>                  | r= -0,044                                 |
| HAV esp (%)       | r= -0,093                              | r= 0,002                                | r= -0,042                     | <b>r= 0,338*</b>                   | r= -0,128                                 |
| S1 esp (%)        | r= -0,067                              | r= 0,082                                | <b>r= 0,289*</b>              | <b>r= -0,351*</b>                  | r= -0,048                                 |
| S2 esp (%)        | r= -0,041                              | r= -0,059                               | r= 0,251                      | <b>r= -0,367*</b>                  | r= 0,141                                  |
| S3 esp (%)        | r= 0,029                               | r= -0,125                               | r= -0,032                     | r= -0,051                          | r= 0,204                                  |
| S4 esp (%)        | r= 0,060                               | r= -0,001                               | <b>r= -0,293*</b>             | r= 0,227                           | r= 0,014                                  |
| P15 esp (UH)      | r= 0,084                               | r= -0,014                               | <b>r= -0,295*</b>             | <b>r= 0,362*</b>                   | r= -0,049                                 |
| P30 esp (UH)      | r= 0,096                               | r= -0,012                               | r= -0,266                     | <b>r= 0,349*</b>                   | r= -0,084                                 |
| P45 esp (UH)      | r= 0,107                               | r= -0,013                               | r= -0,226                     | <b>r= 0,331*</b>                   | r= -0,111                                 |
| P60 esp (UH)      | r= 0,118                               | r= -0,020                               | r= -0,185                     | <b>r= 0,315*</b>                   | r= -0,133                                 |
| P75 esp (UH)      | r= 0,125                               | r= -0,035                               | r= -0,144                     | <b>r= 0,301*</b>                   | r= -0,142                                 |
| P90 esp (UH)      | r= 0,132                               | r= -0,058                               | r= -0,110                     | r= 0,282                           | r= -0,136                                 |
| VPT insp-esp (ml) | r= 0,119                               | r= -0,018                               | r= -0,202                     | <b>r= 0,372**</b>                  | r= -0,217                                 |
| MLD insp-esp (UH) | r= -0,043                              | r= -0,006                               | r= 0,231                      | <b>r= -0,413**</b>                 | r= 0,138                                  |
| LAV insp-esp (%)  | r= 0,084                               | r= -0,067                               | r= 0,106                      | r= -0,057                          | r= -0,257                                 |
| HAV insp-esp (%)  | r= 0,023                               | r= 0,003                                | r= 0,083                      | <b>r= -0,341*</b>                  | r= 0,188                                  |
| S1 insp-esp (%)   | r= 0,113                               | r= -0,095                               | r= 0,091                      | r= -0,046                          | r= -0,238                                 |
| S2 insp-esp (%)   | r= 0,151                               | r= -0,157                               | <b>r= -0,351*</b>             | <b>r= 0,514**</b>                  | r= 0,054                                  |
| S3 insp-esp (%)   | r= -0,073                              | r= 0,165                                | r= -0,210                     | r= 0,257                           | r= -0,046                                 |
| S4 insp-esp (%)   | r= -0,148                              | r= 0,182                                | r= 0,272                      | <b>r= -0,305*</b>                  | r= -0,139                                 |
| P15 insp-esp (UH) | r= -0,120                              | r= 0,037                                | r= 0,231                      | <b>r= -0,302*</b>                  | r= 0,077                                  |
| P30 insp-esp (UH) | r= -0,136                              | r= 0,050                                | r= 0,206                      | r= -0,280                          | r= 0,087                                  |
| P45 insp-esp (UH) | r= -0,200                              | r= 0,120                                | r= 0,027                      | r= -0,158                          | r= 0,092                                  |
| P60 insp-esp (UH) | r= -0,132                              | r= 0,043                                | r= 0,163                      | r= -0,243                          | r= 0,103                                  |
| P75 insp-esp (UH) | r= -0,129                              | r= 0,040                                | r= 0,143                      | r= -0,225                          | r= 0,109                                  |
| P90 insp-esp (UH) | r= -0,151                              | r= 0,040                                | r= 0,129                      | r= -0,201                          | r= 0,132                                  |

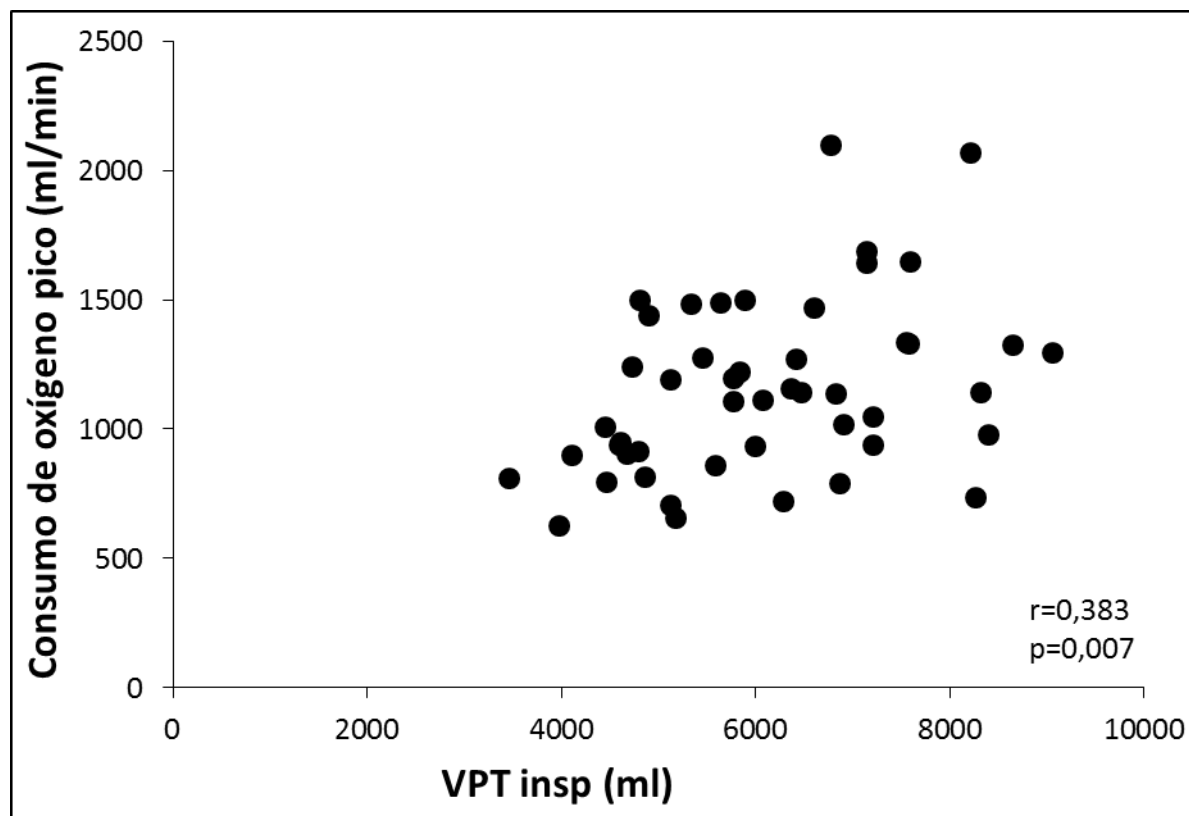
Abreviaturas: Ver tabla 72.

En los modelos de regresión múltiple, la tolerancia al ejercicio evaluada mediante el **consumo de oxígeno pico** es determinada por el volumen pulmonar total en inspiración (**Figura 62**), el subrango 3 en inspiración (**Figura 63**) y la diferencia del subrango 2 entre inspiración y espiración (**Figura 64**) ( $r^2=0,516$ ) (**Tabla 74**).

**Tabla 74.** Parámetros relacionados con el consumo de oxígeno pico alcanzado por los pacientes con EPOC

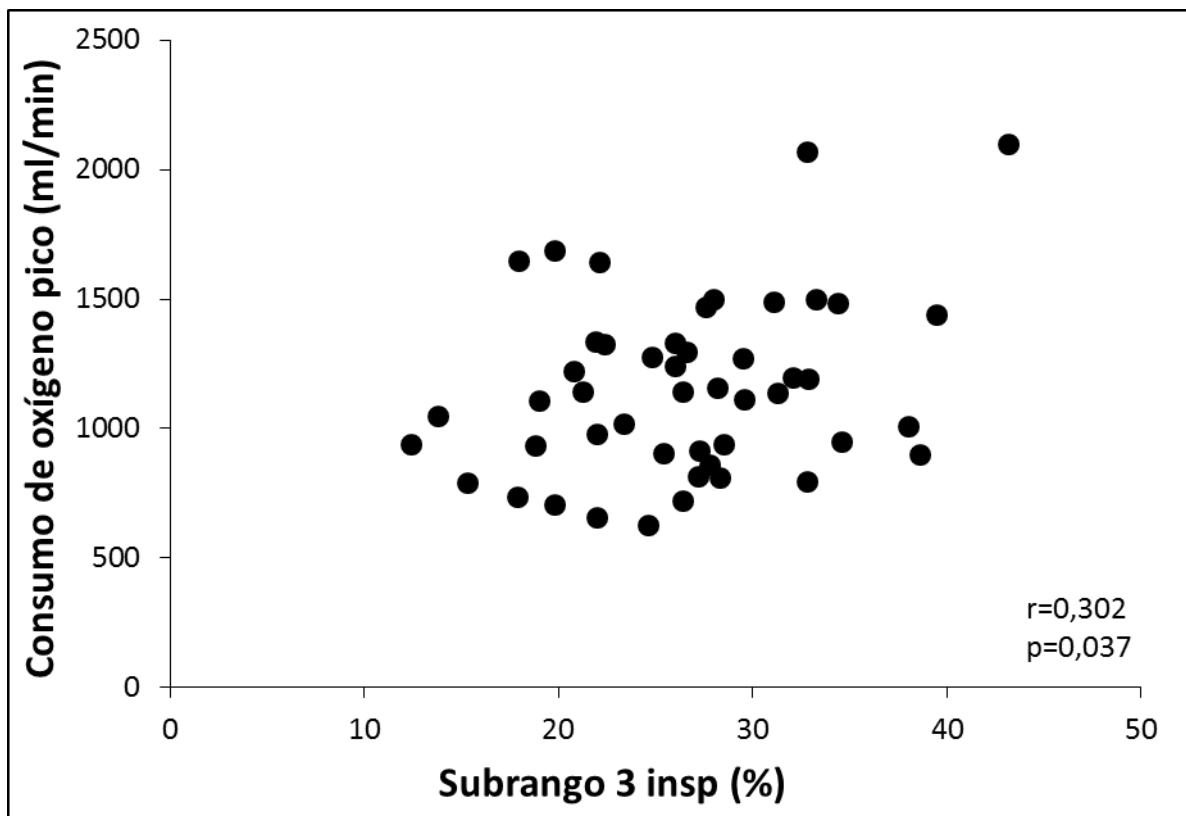
| Variables               | B       | E.T.   | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|-------------------------|---------|--------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|                         |         |        |                           |        | Inferior        | Superior |
| VPT insp (ml)           | 0,120   | 0,031  | 0,484                     | <0,001 | 0,057           | 0,182    |
| Subrango 3 insp (%)     | 20,925  | 6,367  | 0,416                     | 0,002  | 8,094           | 33,75    |
| Subrango 2 insp-esp (%) | 11,088  | 3,617  | 0,359                     | 0,004  | 3,799           | 18,378   |
| Constante               | -306,36 | 292,75 | -                         | 0,301  | -896,36         | 283,64   |

Abreviaturas: VPT insp=volumen pulmonar total en inspiración; insp-esp=diferencia inspiración-espiración; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

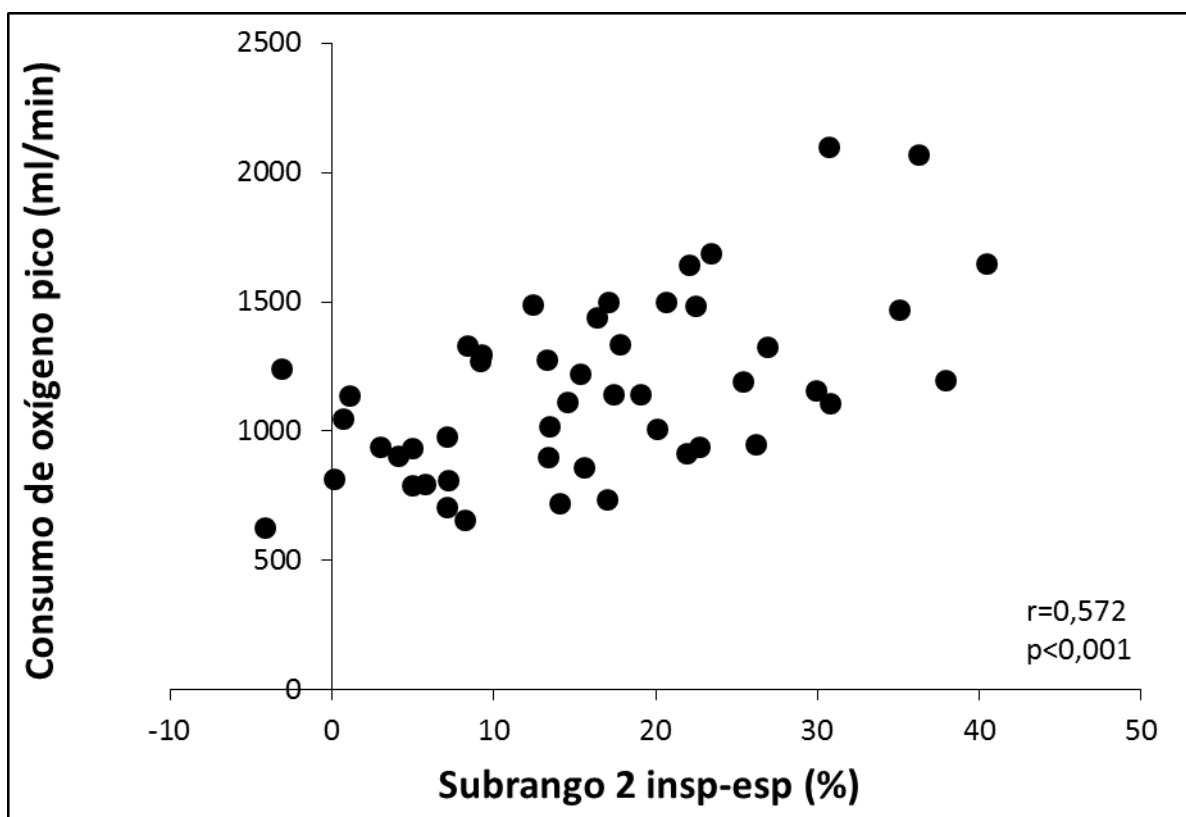


**Figura 62.** Relación entre el volumen pulmonar total (VPT) en inspiración y el consumo de oxígeno pico de los pacientes con EPOC.





**Figura 63.** Relación entre el porcentaje del subrango 3 en inspiración y el consumo de oxígeno pico de los pacientes con EPOC.



**Figura 64.** Relación entre la diferencia del subrango 2 entre inspiración y espiración y el consumo de oxígeno pico de los pacientes con EPOC.

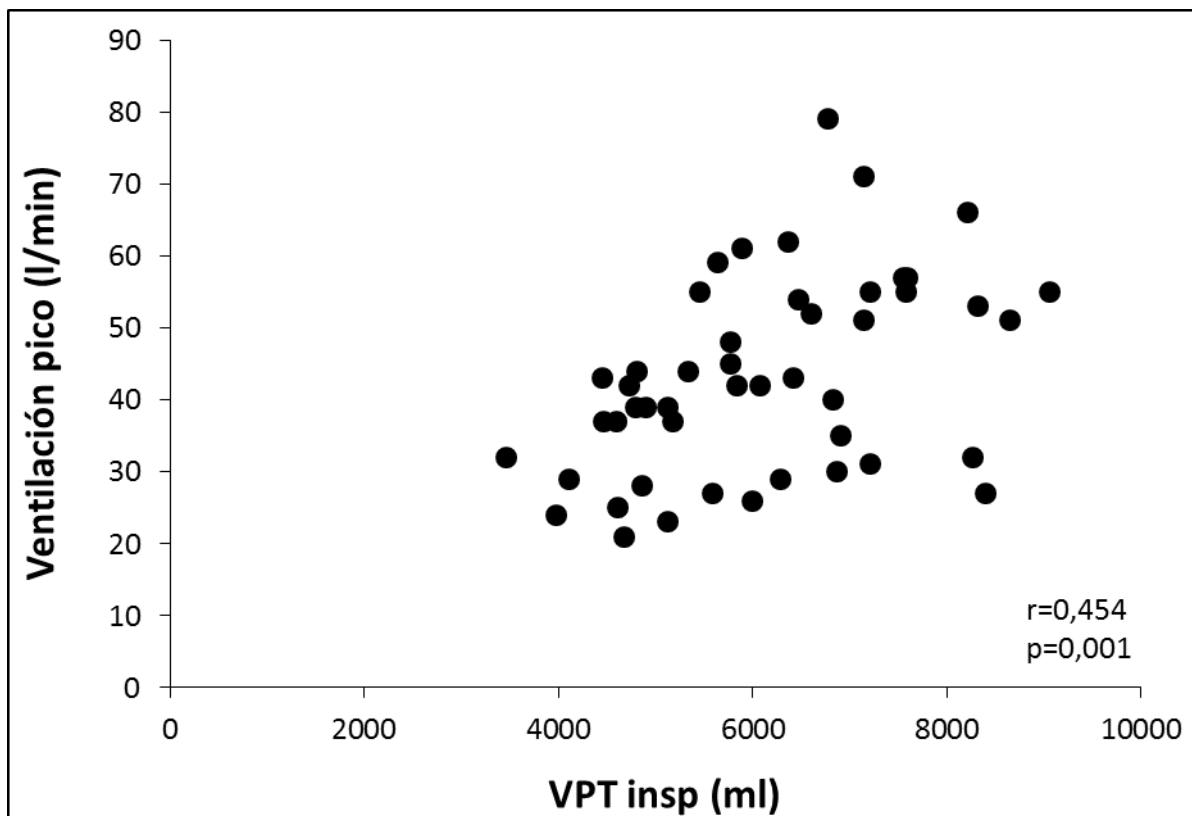
Diversos aspectos de la **respuesta respiratoria al ejercicio** de los pacientes con EPOC también se relacionan con la atenuación pulmonar (**Tablas 68 y 69**).

Con respecto a la mecánica ventilatoria, los modelos de regresión múltiple identifican una relación directamente proporcional de la **ventilación pico** con el volumen pulmonar total en inspiración (**Figura 65**) y con la diferencia del subrango 2 entre inspiración y espiración (Figura 66) ( $r^2=0,398$ ) (**Tabla 75**).

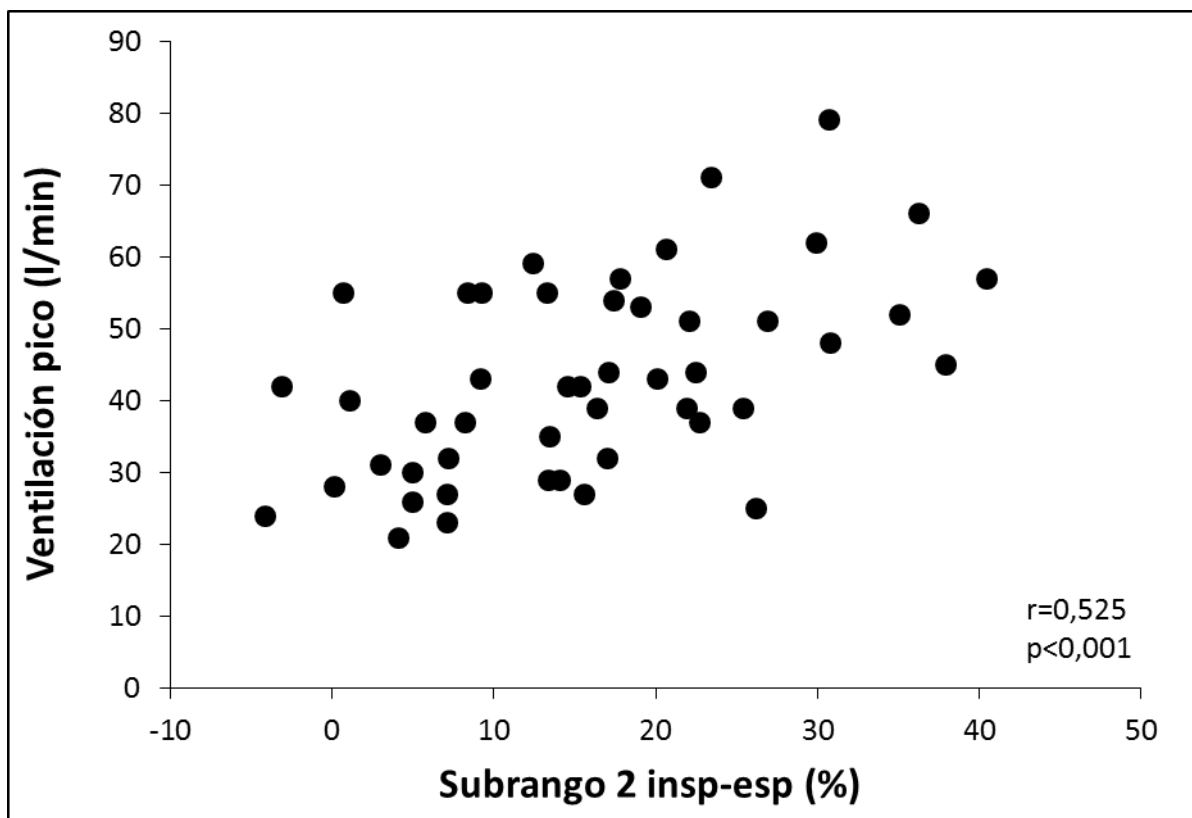
**Tabla 75.** Parámetros relacionados con ventilación pico alcanzada por los pacientes con EPOC

| Variables               | B      | E.T.  | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|-------------------------|--------|-------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|                         |        |       |                           |        | Inferior        | Superior |
| VPT insp (ml)           | 0,0036 | 0,001 | 0,357                     | 0,004  | 0,001           | 0,006    |
| Subrango 2 insp-esp (%) | 0,557  | 0,147 | 0,449                     | <0,001 | 0,261           | 0,853    |
| Constante               | 12,648 | 7,235 | -                         | 0,087  | -1,923          | 27,219   |

Abreviaturas: VPT insp=volumen pulmonar total en inspiración; insp-esp=diferencia inspiración-espiración; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



**Figura 65.** Relación entre el volumen pulmonar total (VPT) en inspiración y la ventilación pico de los pacientes con EPOC.



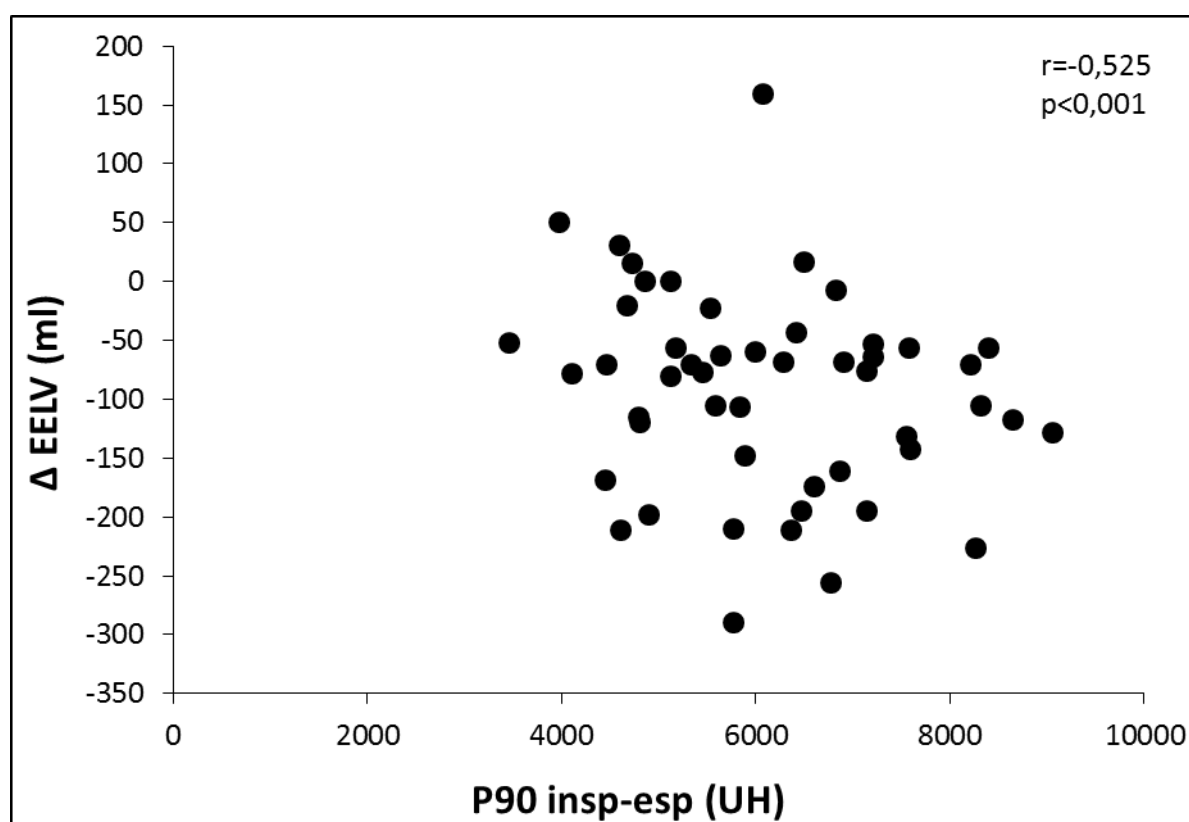
**Figura 66.** Relación entre la diferencia inspiratoria-espiratoria en el subrango 2 y la ventilación pico de los pacientes con EPOC.

Un aspecto particularmente importante en la limitación ventilatoria de los pacientes con EPOC es el desarrollo de hiperinsuflación dinámica, que se caracteriza por un incremento del **volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV)**. En nuestros pacientes, observamos que el aumento del EELV durante el ejercicio mantiene una relación inversamente proporcional con la diferencia del percentil 90 en inspiración-espriación (**Figura 67**). De modo que cuanto menor es la diferencia de atenuación entre el ciclo respiratorio, mayor es el incremento del EELV ( $r^2=0,276$ ) (**Tabla 76**).

**Tabla 76.** Parámetros relacionados con incremento con el volumen pulmonar tele-espiratorio durante el ejercicio en los pacientes con EPOC

| Variables         | B       | E.T.  | Coeficiente estandarizado | p      | I.C. 95% para B |          |
|-------------------|---------|-------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|                   |         |       |                           |        | Inferior        | Superior |
| P90 insp-esp (UH) | -0,0073 | 0,002 | -0,525                    | <0,001 | -0,011          | -0,004   |
| Constante         | -0,597  | 0,223 | -                         | 0,010  | -1,047          | -0,148   |

Abreviaturas: P90=percentil 90; insp-esp=diferencia inspiración-espriación; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



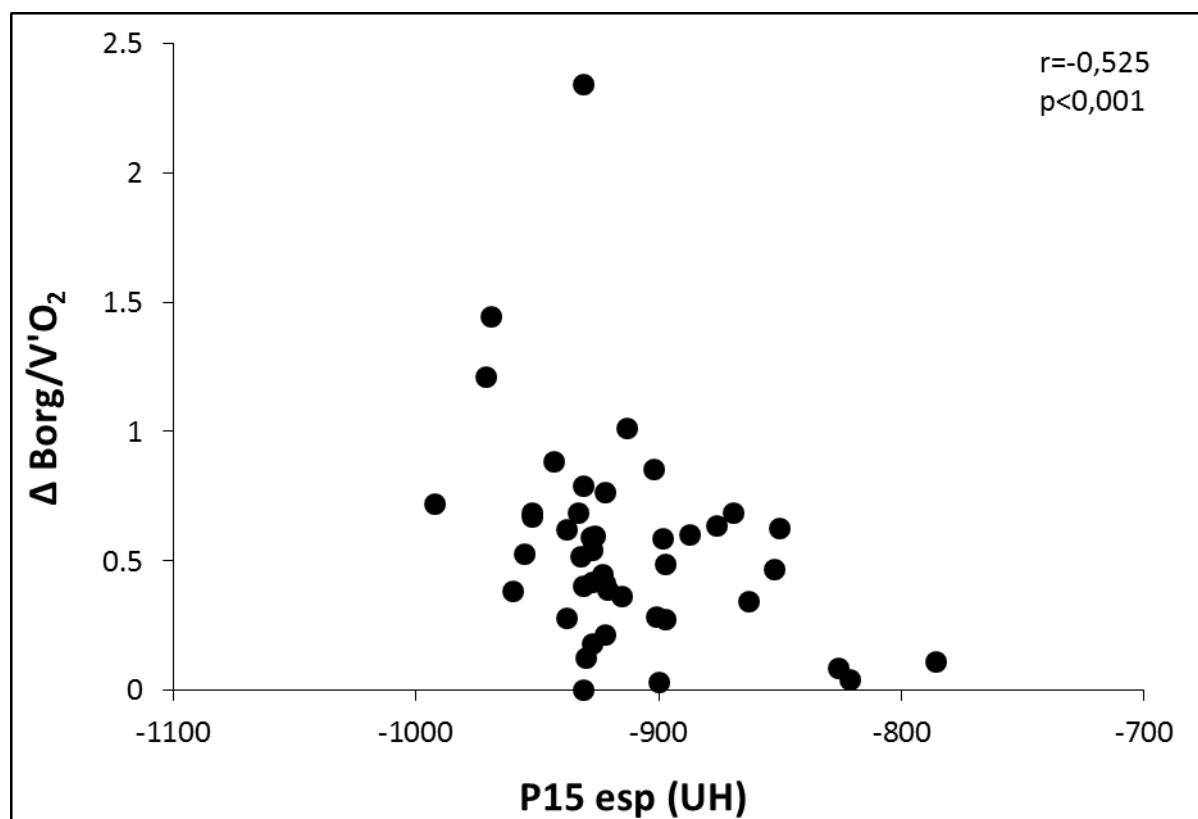
**Figura 67.** Relación entre la diferencia inspiratoria-espriatoria en el percentil 90 (P90) y el incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio (EELV) durante el ejercicio en los pacientes con EPOC.

Por último, la percepción de **disnea inducida por el ejercicio**, valorada mediante la pendiente de la relación puntuación en la escala de Borg con respecto al consumo de oxígeno, mantiene una relación inversamente proporcional con el percentil 15 en espiración (**Figura 68**). Aquellos pacientes que tienen unos niveles de atenuación más bajos en este percentil, experimentan una mayor sensación de disnea durante el ejercicio ( $r^2=0,139$ ) (**Tabla 77**).

**Tabla 77.** Parámetros relacionados con el incremento con la percepción de disnea durante el ejercicio en los pacientes con EPOC

| Variables    | B       | E.T.  | Coeficiente estandarizado | P     | I.C. 95% para B |          |
|--------------|---------|-------|---------------------------|-------|-----------------|----------|
|              |         |       |                           |       | Inferior        | Superior |
| P15 esp (UH) | -0,0037 | 0,001 | -0,373                    | 0,013 | -0,007          | -0,001   |
| Constante    | -2,826  | 1,298 | -                         | 0,035 | -5,445          | -0,207   |

Abreviaturas: P15=percentil 15; esp=espiración; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



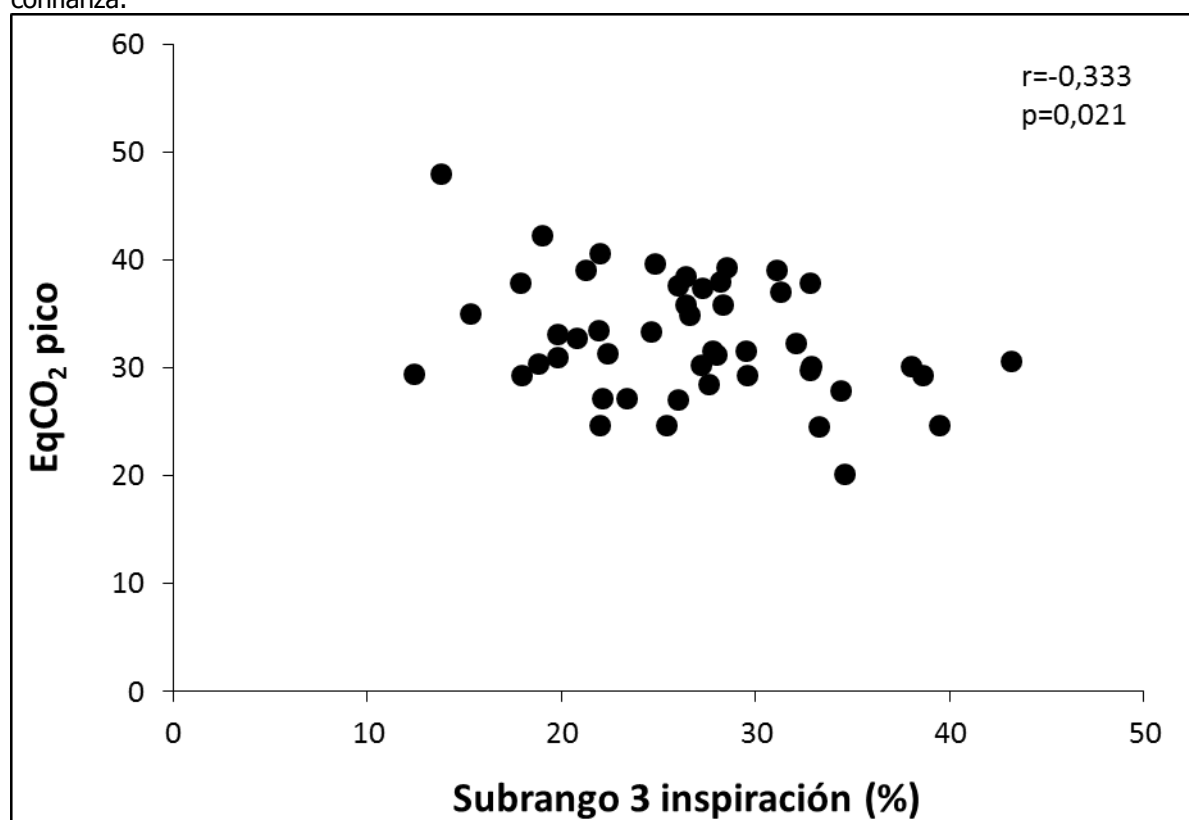
**Figura 68.** Relación entre el percentil 15 (P15) en espiración y la pendiente de incremento de la disnea en relación al consumo de oxígeno ( $\Delta \text{Borg}/V'O_2$ ) en los pacientes con EPOC.

El intercambio gaseoso durante el ejercicio suele ser valorado mediante el **equivalente ventilatorio de dióxido de carbono**, cuya elevación refleja una ineficacia del intercambio de gases. Además de las relaciones bivariantes (**Tablas 68 y 69**), el análisis multivariante detecta una relación inversamente proporcional con el subrango 3 en espiración (**Figura 69**). Cuanto menor sea el porcentaje del área pulmonar con una atenuación comprendida entre -900 y -851 UH, mayor será el equivalente ventilatorio de dióxido de carbono pico ( $r^2=0,111$ ) (**Tabla 78**).

**Tabla 78.** Parámetros relacionados con el equivalente ventilatorio de dióxido de carbono pico en los pacientes con EPOC

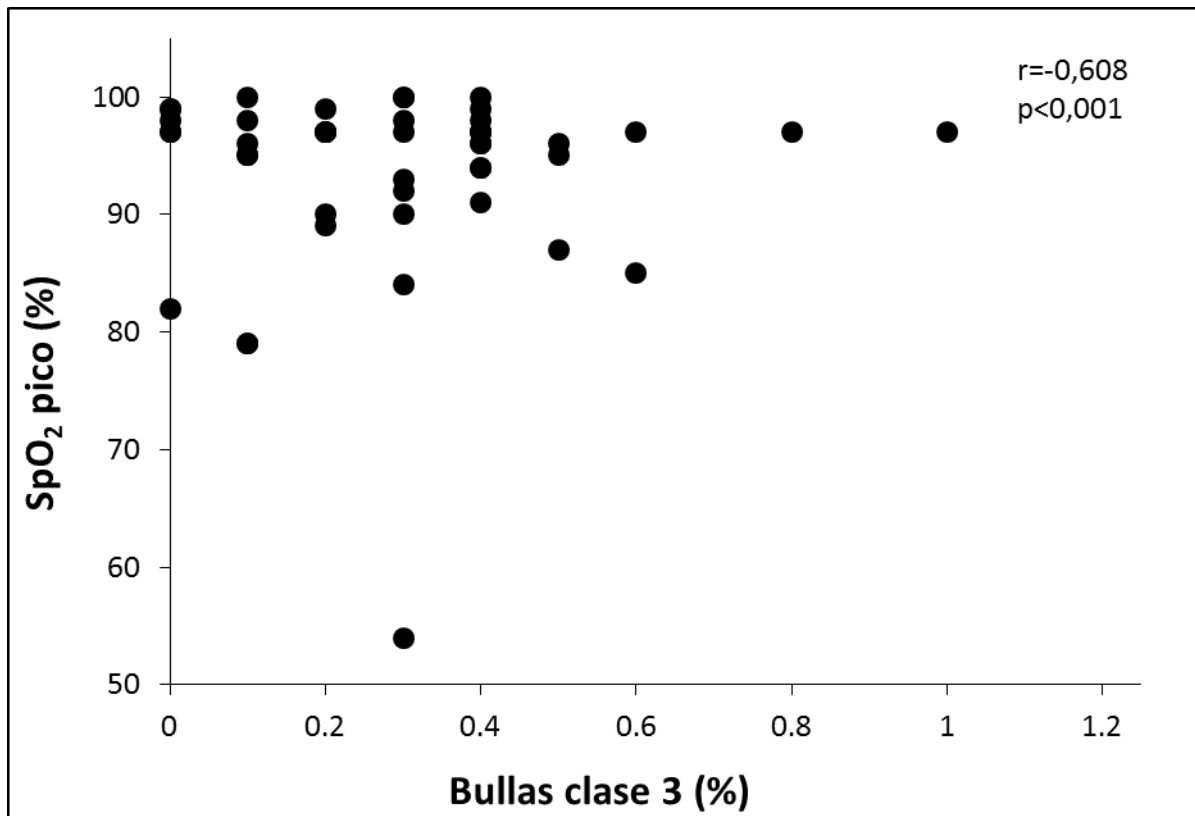
| Variables           | B      | E.T.  | Coeficiente estandarizado | P      | I.C. 95% para B |          |
|---------------------|--------|-------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|                     |        |       |                           |        | Inferior        | Superior |
| Subrango 3 insp (%) | -0,271 | 0,113 | -0,333                    | 0,021  | -0,498          | -0,043   |
| Constante           | 39,876 | 3,088 | -                         | <0,001 | 33,660          | 46,093   |

Abreviaturas: insp=inspiración; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.



**Figura 69.** Relación entre el subrango 3 en inspiración y el equivalente ventilatorio de dióxido de carbono (EqCO<sub>2</sub>) pico de los pacientes con EPOC.

Como último aspecto de la respuesta respiratoria al ejercicio, también destaca la relación inversamente proporcional entre el porcentaje de bullas de clase 3 y la **saturación de oxihemoglobina alcanzada en ejercicio pico (Figura 70)**.



**Figura 70.** Relación entre el porcentaje de bullas de clase 3 y la saturación de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) en ejercicio pico en los pacientes con EPOC.

Las **tablas 72 y 73** recogen la relación de las medidas de atenuación pulmonar con los principales parámetros de la respuesta cardiovascular y metabólica al ejercicio, identificando diversas relaciones significativas, tanto para las medidas realizadas en inspiración como para las efectuadas en espiración.

De todos estos parámetros, destaca particularmente la respuesta cardiovascular al ejercicio evaluada mediante el **pulso de oxígeno pico**, que constituye una medida indirecta del volumen sistólico del ventrículo izquierdo.

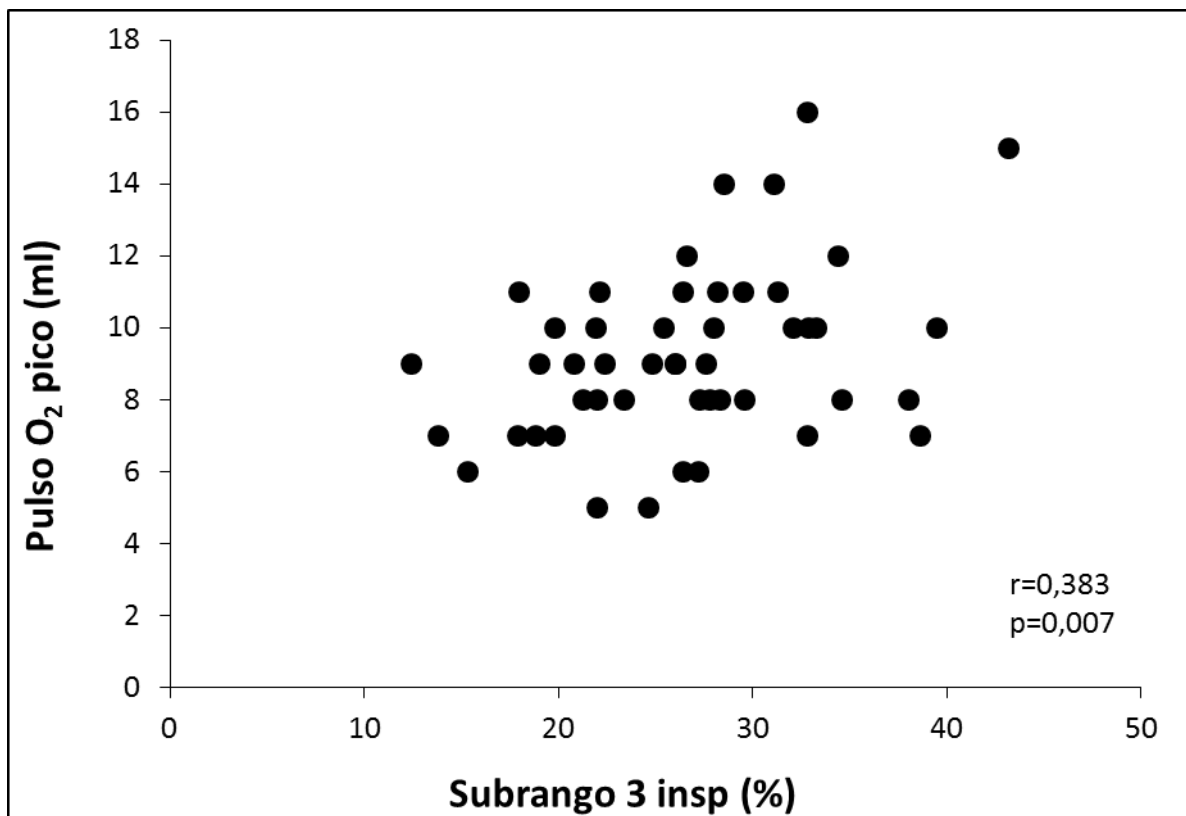
El modelo multivariante muestra que el pulso de oxígeno pico mantiene una relación directamente proporcional con el subrango 3 en inspiración (**Figura 71**), con el percentil 30 en espiración (**Figura 72**) y con la diferencia del subrango 2 entre inspiración y espiración (**Figura 73**) ( $r^2=0,390$ ) (**Tabla 79**). En definitiva, cuanto mayor sea el grado de enfisema y más acusado el atrapamiento aéreo (y, por tanto, menor la diferencia entre inspiración y espiración), menor será la capacidad de bomba del ventrículo izquierdo de estos pacientes.

**Tabla 79.** Parámetros relacionados con el pulso de oxígeno pico en los pacientes con EPOC

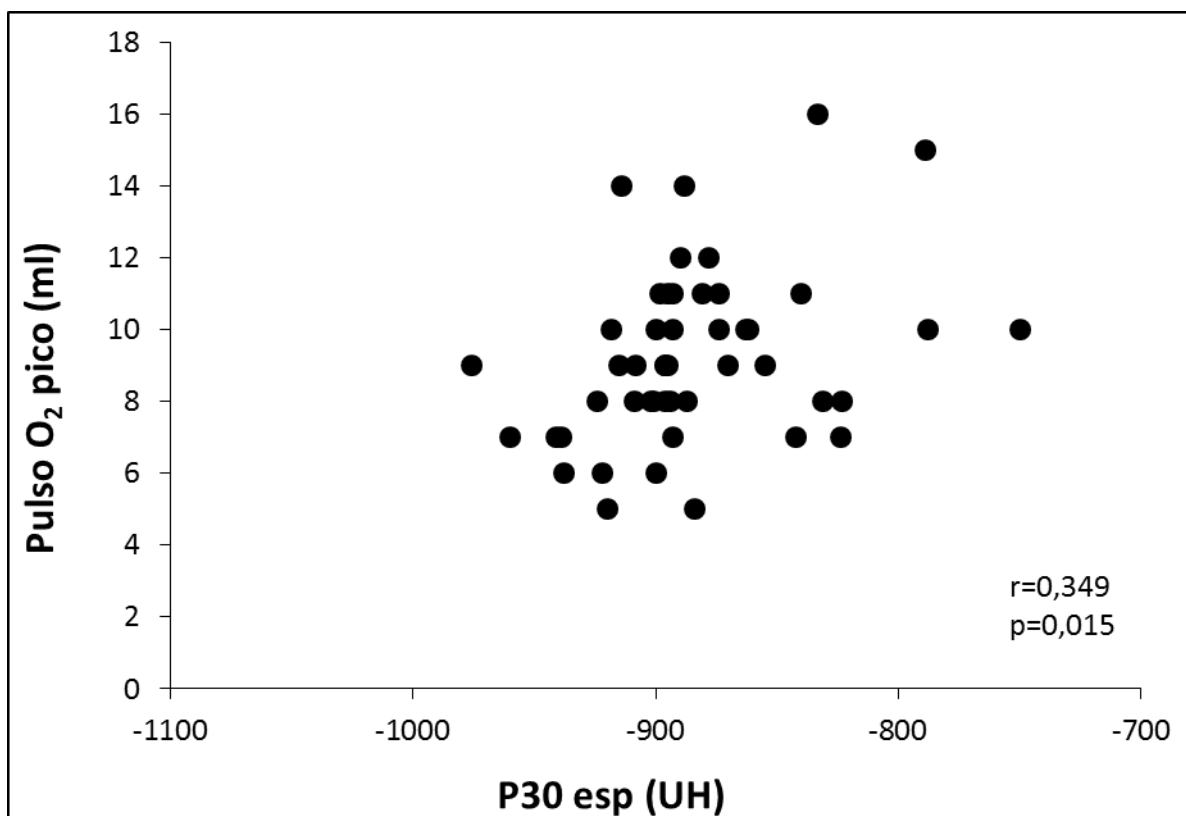
| Variables               | B       | E.T.   | Coeficiente estandarizado | P      | I.C. 95% para B |          |
|-------------------------|---------|--------|---------------------------|--------|-----------------|----------|
|                         |         |        |                           |        | Inferior        | Superior |
| Subrango 3 insp (%)     | 0,212   | 0,071  | 0,582                     | 0,005  | 0,068           | 0,356    |
| P30 esp (UH)            | -0,0275 | 0,013  | -0,487                    | 0,045  | -0,054          | -0,001   |
| Subrango 2 insp-esp (%) | 0,147   | 0,036  | 0,654                     | <0,001 | 0,075           | 0,218    |
| Constante               | -23,077 | 13,714 | -                         | 0,100  | -50,717         | 4,562    |

Abreviaturas: P30=percentil 30; UH=unidades Hounsfield; insp=inspiración; esp=espiración; B=B=coeficiente de regresión; E.T.=error típico; I.C.=intervalo de confianza.

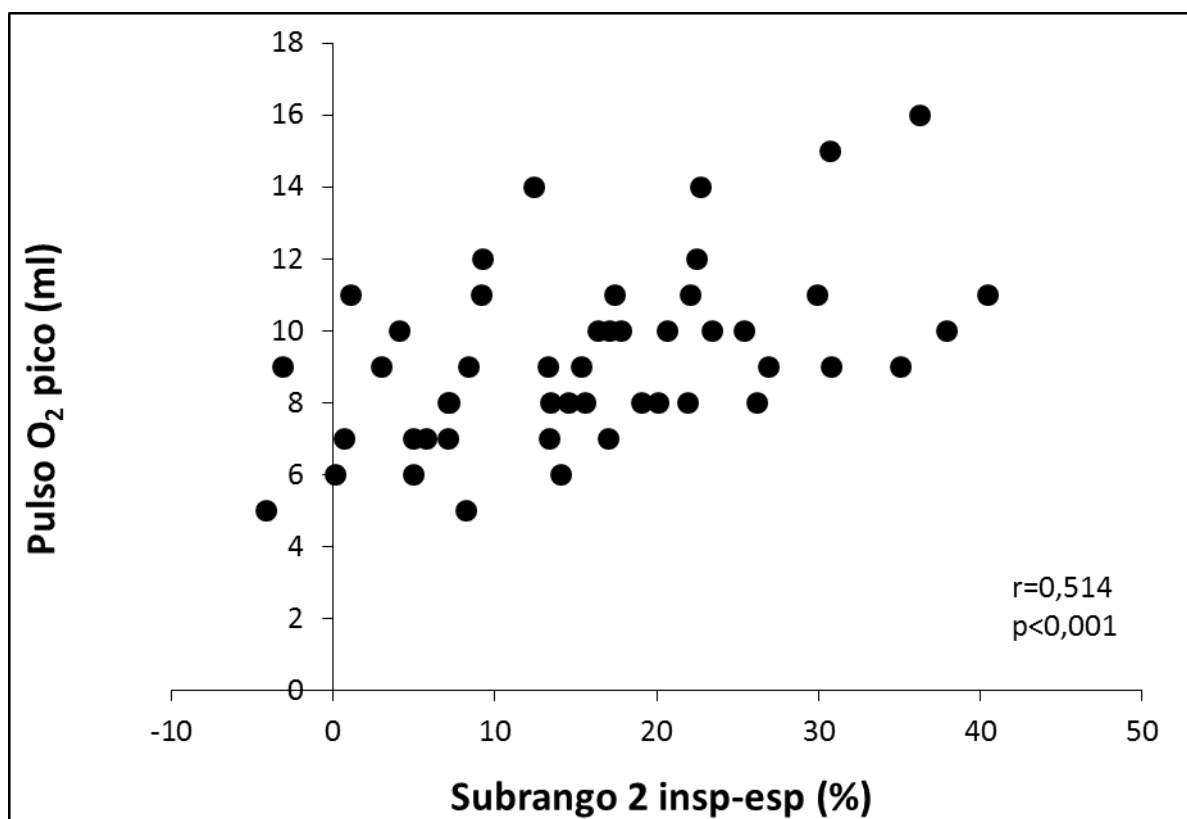




**Figura 71.** Relación entre el subrango 3 en inspiración y el pulso de oxígeno pico de los pacientes con EPOC.



**Figura 72.** Relación entre el percentil 30 en espiración y el pulso de oxígeno pico de los pacientes con EPOC.



**Figura 73.** Relación entre la diferencia inspiratoria-espiratoria en el subrango 2 y el pulso de oxígeno pico de los pacientes con EPOC.

## **V. DISCUSIÓN**



## **A. DISCUSIÓN DEL MÉTODO**

Consideramos que algunos aspectos metodológicos de nuestro estudio requieren un comentario específico.

### **1. Análisis automático frente a análisis cualitativo**

La EPOC es una enfermedad heterogénea, en la que no es sencillo evaluar de una manera precisa y reproducible su gravedad y determinar la contribución del componente de enfisema o de afectación de la vía aérea en cada paciente de manera individual. Desde la introducción de la TC para uso clínico en los años 70 del siglo pasado, el estudio de la EPOC ha suscitado gran interés, inicialmente de manera cualitativa y con la evolución tecnológica mediante métodos de análisis cuantitativo semiautomáticos<sup>53</sup>.

Diversos estudios han demostrado una alta variabilidad inter e intraobservador utilizando sistemas de puntuación basados en un análisis visual de la atenuación pulmonar<sup>118</sup>. Por ejemplo, Bankier et al demostraron que las mediciones cuantitativas de TC se correlacionan mejor con los hallazgos patológicos de enfisema y que, aunque las medidas obtenidas mediante estudios cuantitativos se correlacionan con la gravedad del enfisema evaluado de manera visual, el nivel de correlación resulta débil<sup>53</sup>.

Mientras que la evaluación visual es útil en la detección y caracterización del enfisema, existe un creciente interés en el uso de técnicas cuantitativas de imagen para proporcionar estimaciones más precisas de la gravedad y distribución del enfisema, teniendo en cuenta el grado de atrapamiento aéreo y el engrosamiento de la pared de las vías aéreas. Existen varios trabajos que estudian grandes cohortes de

fumadores en los que la afectación pulmonar se ha caracterizado mediante TC, lo que ha resultado en un mayor conocimiento de la correlación entre los datos clínicos y los parámetros cuantitativos de TC<sup>41,119</sup>.

Aún así, el análisis cuantitativo de los datos obtenidos mediante TC posee ciertas limitaciones. Por ejemplo, una variabilidad sustancial en la medición de la atenuación pulmonar según los diferentes modelos de TC, los protocolos de TC utilizados (tamaño de voxel, kilovoltaje y miliamperaje) y otros inherentes a los diferentes algoritmos de reconstrucción utilizados, lo que limita la generalización de los resultados obtenidos por los distintos grupos de investigación. Esta variabilidad técnica avala la importancia de la realización de estudios de calibración mediante fantasmas que ayuden a minimizar estos efectos<sup>120</sup>. En nuestro caso, el mantenimiento técnico del equipo de TC realizó estudios de calibración con fantasmas cada tres meses. Otra limitación de los estudios cuantitativos es debida a que los valores de atenuación de la TC se ven afectados por las variaciones que existen entre los volúmenes pulmonares adquiridos en inspiración y en espiración. Aunque se ha sugerido que los cambios debidos a estos factores técnicos pueden ser relativamente pequeños<sup>93</sup> y, por tanto, no invalidan los resultados, es útil analizar los datos obtenidos en inspiración o espiración de manera independiente.

Puesto que la imagen de la TC en sí misma es un mapa de densidades donde cada voxel corresponde a una determinada unidad Hounsfield, que refleja directamente la atenuación de un tejido, parece adecuado pensar que se puede obtener una información precisa y reproducible de la composición del parénquima pulmonar. Hoy en día, el estudio de la atenuación pulmonar de una manera cuantitativa y el análisis por percentiles son técnicas validadas en la determinación de la gravedad del enfisema y suponen una buena base para iniciar trabajos de investigación relativos a la correlación con datos de función pulmonar.

## **2. Evaluación de la atenuación del parénquima pulmonar o de la pared de las vías aéreas**

Los pacientes EPOC en los que predomina la afectación de las vías respiratorias presentan síntomas diferentes a aquellos con fenotipo enfisematoso o aquellos con mayor tendencia a presentar exacerbaciones, que requieren además tratamientos diferentes. La TC permite obtener imágenes de las vías respiratorias en los cortes axiales, similares a lo que se obtiene en una pieza de anatomía patológica. Hoy en día, utilizando equipos de TCMD, que permiten obtener cortes más finos, y softwares de reconstrucción avanzados, también se puede reproducir la estructura bronquial en tres dimensiones, mostrando el patrón de ramificación desde la tráquea hasta los bronquios de quinta o sexta generación. Estas imágenes se pueden utilizar para cuantificar las dimensiones de las vías respiratorias, lo que proporciona información sobre la inflamación de la pared de la vía respiratoria o el remodelado bronquial.

Los estudios iniciales de medición de las vías respiratorias mediante TC se realizaban trazando manualmente el contorno de la vía aérea sobre una imagen. Este proceso era muy laborioso y susceptible a errores inter e intraobservador<sup>121</sup>. Actualmente, hay softwares disponibles en el mercado que facilitan los análisis y permiten reconstruir las vías respiratorias de una manera semiautomática proporcionando un conjunto de datos volumétricos. Permiten la cuantificación de diámetro luminal y del grosor de pared desde la tráquea hasta bronquios segmentarios de quinta o sexta generación. Además, estos programas aportan índices de las dimensiones de las vías respiratorias que incluyen la totalidad del árbol bronquial, el área correspondiente a la luz bronquial, el grosor de la pared y qué porcentaje del área total corresponde a la pared bronquial.

Uno de los primeros estudios en los que se cuantificaban las dimensiones de las vías respiratorias, llevado a cabo por el grupo de Nakano, demostró que el porcentaje correspondiente al área de la pared bronquial (WA%) se correlacionaba con los volúmenes pulmonares dinámicos (FEV<sub>1</sub> y FVC), así como con el grado de atrapamiento aéreo (cociente RV/TLC), pero no con la capacidad de difusión pulmonar<sup>78</sup>. Desde entonces, los estudios que se han llevado a cabo en esta línea han demostrado que la medida de la pared de las vías respiratorias se correlaciona con los hallazgos histológicos<sup>77</sup>, con la frecuencia de exacerbaciones<sup>122</sup>, con la presencia de disnea<sup>47</sup> y con una mejor respuesta a broncodilatadores<sup>123</sup>.

Por tanto, la bibliografía disponible avala la utilidad de la evaluación radiológica de las vías respiratorias en pacientes con EPOC, dado que puede proporcionar un índice de inflamación bronquial y de remodelado, que se correlaciona con la presencia de exacerbaciones, entre otros síntomas y que además podría aportar información indirecta de la afectación sobre la pequeña vía aérea. Hasta la fecha nuestro grupo de trabajo no dispone de las herramientas necesarias para este análisis.

### **3. Definición y elección de las variables y sus umbrales**

En la actualidad, no existe un consenso claro sobre qué parámetros deben medirse ni sobre los algoritmos que utilizan los diferentes softwares para la cuantificación del enfisema<sup>124</sup>. Esto lleva a menudo a una terminología confusa entre los diferentes programas y tampoco se ha validado el uso de unas herramientas frente a otras.

El software utilizado en este proyecto de investigación (*Lung Parenchyma*, Siemens Medical, Erlangen, Alemania) permite obtener información volumétrica y de densidades de atenuación del parénquima pulmonar.



Desde la generalización de los equipos de TC helicoidales se han llevado a cabo estudios para evaluar el volumen pulmonar y se ha demostrado una buena correlación con las pruebas de función respiratoria<sup>125</sup>. El análisis del volumen pulmonar en inspiración calculado de una manera semiautomática forma parte de la mayoría de los softwares de post-procesado, se expresa en mililitros y se correlaciona con la TLC, que supone el volumen de gas que contiene el pulmón al final de una inspiración máxima. Una de las limitaciones de la medición de volúmenes por TC, en comparación con la medición de volúmenes mediante pletismografía, es la diferente posición en la que se adquiere uno y otro (la TC se adquiere en decúbito y la pletismografía en sedestación). Pese a ello, existe buena correlación entre ambos en los pacientes con enfisema<sup>126</sup>, por lo que es una variable a analizar en cualquier estudio cuantitativo.

En cuanto al análisis de densidades o atenuación pulmonar, la densidad pulmonar media (MLD), es un parámetro estándar en el análisis cuantitativo del pulmón y puede indicar de una manera grosera la existencia de patología. Müller et al.<sup>55</sup> fueron los primeros en describir y validar, comparando con la anatomía patológica, el método de análisis de densidades mediante el cual los píxeles por debajo de un determinado umbral (inicialmente -910 UH, era el dato que se correlacionó con la presencia de enfisema en las muestras histológicas). Estudios más recientes con equipos multidetector encuentran una mejor correlación cuando el umbral se establece en -960 ó -970 UH<sup>59</sup>. Sin embargo, el parámetro más utilizado hoy en día es -950 UH<sup>41,62</sup>, buscando un equilibrio en cuanto a sensibilidad y especificidad. Basándonos en los datos mencionados, este último punto de corte es el que hemos utilizado para evaluar el LAV (*Low Attenuation Volume, %*) que también se conoce como índice de enfisema y supone el porcentaje de vóxeles por debajo de un umbral de atenuación definida por el usuario. Por otra parte, se determina el HAV (*High Attenuation Volume, %*) (también conocido como el índice de la fibrosis), que supone el porcentaje

de vóxeles por encima de un umbral de atenuación definido por el usuario.

Además de medir el porcentaje de parénquima pulmonar por debajo de un determinado valor de atenuación, se pueden determinar subrangos entre distintos valores de atenuación para obtener más información. Otro enfoque alternativo para la cuantificación enfisema, es el basado en histogramas de frecuencias de atenuación, determinando percentiles (por ejemplo, percentil 1 o percentil 15). En este método se define percentil "como el valor de corte, en UH, por debajo del cual se distribuye un porcentaje específico de vóxeles"<sup>127</sup>. Algunos autores defienden que el enfoque por percentiles es más robusto en la evaluación longitudinal del enfisema, dado que es menos sensible a los cambios en los volúmenes pulmonares<sup>63</sup>.

Madani y colaboradores encontraron que la mejor correlación histológica de la presencia de enfisema se conseguía con el primer percentil<sup>59</sup>. Sin embargo, debido a la presencia de artefactos de ruido en la imagen en el primer percentil, la mayoría de los estudios han utilizado como umbral del percentil 15<sup>62,65</sup>. Nosotros hemos analizado los datos de percentiles desde el 15 al 90, tomándolos de 15 en 15, según la mayor evidencia encontrada en la bibliografía.

Dada la gran variabilidad de parámetros utilizados entre los diferentes estudios, para poder introducir la TCMD cuantitativa en el estudio rutinario de los pacientes, sería necesario acordar y controlar estrictamente tanto los protocolos de examen, como los datos de post-procesado, los parámetros de medición a utilizar así como la interpretación de los mismos<sup>128</sup>.

#### **4. Implicaciones de la técnica y radiación**

El empleo de radiaciones ionizantes para fines médicos constituye la principal causa de irradiación artificial de la población, siendo actualmente la principal fuente de dosis efectiva colectiva<sup>129</sup>. En los países desarrollados, llega a alcanzar valores promedio de dosis del mismo orden que la irradiación natural<sup>130</sup>. Es por lo que ante cualquier exploración radiológica, hay que tener en cuenta el criterio ALARA<sup>131</sup>, que es un acrónimo de la expresión "*as low as reasonably achievable*", o "tan bajo como sea razonablemente posible". Es decir, utilizar la menor dosis de radiación que haga que ese estudio sea diagnóstico, con la calidad de imagen suficiente, para la utilidad para la que se ha realizado. Esta es la piedra angular sobre la que descansa el manejo de las radiaciones ionizantes con fines médicos<sup>132</sup>.

La TC es la mayor fuente de exposición a radiación médica de la población general<sup>130</sup> y se considera una fuente potencial de aumento de riesgo de cáncer<sup>133</sup>. En la mayoría de los casos, el riesgo para un paciente individual de desarrollar un tumor maligno a causa de una TC es bajo y aceptable, comparado con el beneficio substancial que se obtiene<sup>134</sup>. Aun así, hay que sopesar tanto la indicación de la prueba como la técnica a realizar, para conseguir la menor dosis de radiación posible.

El daño que causa la radiación en los órganos y tejidos depende de la magnitud de dosis absorbida, cuya unidad es el Gray (Gy)<sup>130</sup>. La dosis equivalente es la magnitud de la dosis de radiación impartida al tejido irradiado que permite estimar los diferentes efectos biológicos relativos de los distintos tipos de radiación ionizante, y es proporcional al efecto biológico de la energía absorbida de la radiación. Su unidad de medida es el sievert (Sv). En términos cuantitativos, la dosis equivalente es menos fundamental que la dosis absorbida, aunque es biológicamente más significativa.

La magnitud dosis efectiva tiene en cuenta tanto el tipo de radiación involucrada en la exposición como la radiosensibilidad de los diferentes órganos y tejidos irradiados. Su unidad de medida es también el sievert (Sv), aunque de manera más práctica se suele utilizar con unidades menores, como el milisievert (mSv) o el microsievert ( $\mu$ Sv).

La probabilidad de aparición de efectos estocásticos en un determinado órgano o tejido depende no sólo de la dosis equivalente recibida por dicho órgano o tejido, sino también de la radiosensibilidad del órgano irradiado y, por tanto, de la dosis efectiva. La dosis efectiva se calcula multiplicando la dosis equivalente por un factor de ponderación tisular. Para cualquier examen radiológico, la dosis efectiva de cada parte del cuerpo se puede obtener multiplicando por su factor de ponderación.

La dosis efectiva que recibe cada sujeto del estudio se ha calculado a partir del DLP (de sus siglas en inglés "Dose Length Product", producto de la dosis por longitud) multiplicando por el factor K correspondiente a estudios de tórax en adultos<sup>135</sup>. La DLP se calcula multiplicando la CTDIvol por la longitud de la región a estudiar. Estos parámetros se derivan del cálculo de la CTDI (índice de dosis de la TC), que es una medida estandarizada de la dosis de radiación que da una TC y que permite al usuario comparar la dosis de radiación de los diferentes equipos de TC; con la generalización de los equipos helicoidales y posteriormente de los multidetector, actualmente, el parámetro CTDIvol es el más relevante<sup>136</sup>.

Tomando como referencia el valor de DLP que se obtiene en estudios de TCAR, que constan de una hélice en inspiración y dos cortes secuenciales en espiración, realizados en nuestro centro en el mismo equipo que se obtuvieron las TC de los participantes en este estudio en un rango de fechas similar, el valor de la mediana obtenido más su incertidumbre (utilizando el rango intercuartílico) es  $283 \pm 102$  mGy·cm (muestra de 23 estudios). En estudios tanto de pacientes EPOC como controles, el valor obtenido es de

447  $\pm$  281 mGy·cm (en 64 estudios). Se puede decir que la variación de DLP entre ambos estudios torácicos es, en porcentaje, un 58%. La variación relativa de la máxima dosis esperada en ambos procedimientos es de un 89%. Es decir, con el nuevo método el máximo de dosis que podemos impartir al paciente respecto del máximo posible que se podía impartir con el método anterior es del 89%.

De la misma forma, consideramos el valor más probable de la dosis efectiva en estudios en TC AR la mediana de la distribución, con su incertidumbre: 6.3  $\pm$  3.9 mSv. Las variaciones relativas son idénticas a las reportadas en el caso del DLP.

Si consideramos que el nivel de referencia diagnóstico para el centro en el que hemos realizado el estudio (HULP) es el tercer cuartil calculado a partir de nuestros datos, se observa que éste no supera el nivel de referencia de la bibliografía<sup>137</sup> (considerando el tercer cuartil 616 mGy·cm, frente a la referencia 650 mGy·cm para estudios de tórax en general<sup>138</sup>).

Muchos pacientes con EPOC requieren la realización de una TC pulmonar a lo largo de la evolución de su enfermedad, bien para descartar la presencia de bronquiectasias, para evaluar la extensión del enfisema, o evaluar la presencia de comorbilidad neoplásica. Existe una diferencia entre la dosis efectiva recibida entre un estudio convencional y una TC volumétrica, aunque dada la información que aporta tener ambas hélices puede resultar útil la realización de este estudio más completo con análisis cuantitativo en esta patología.

Por otra parte, una de las limitaciones de los estudios cuantitativos de TC y que dificulta la generalización de los resultados son las diferencias entre los protocolos utilizados, que incluyen diferencias en las dosis de radiación administrada (kilovoltaje y miliamperaje). Aunque algunos autores, como Gierada, no encuentran diferencias significativas entre la atenuación pulmonar media en estudios realizados con dosis estándar (100-250 mAs) y

en estudios de baja dosis (30-60 mAs)<sup>139</sup>, otros como Madani sí que hallan diferencias<sup>59</sup>. En el caso de que se consideren equivalentes, la TC de baja dosis siempre sería más adecuada.

Reconocemos que la evaluación cuantitativa del pulmón mediante TCMD implica la irremediable exposición a cierta cantidad de radiación ionizante, mientras que las mediciones de función pulmonar convencional no conllevan ese riesgo. Sin embargo, el potencial efecto perjudicial de la radiación ionizante disminuye al aumentar la edad a la que se produce la exposición y la EPOC generalmente afecta a una población de edad avanzada. Además, la evolución tecnológica en el campo de la TC está en constante desarrollo y hoy en día con herramientas de procesado y postprocesado como la reconstrucción iterativa, se pueden lograr imágenes de calidad con bajas dosis de radiación.

## 5. Otras pruebas de imagen

La Resonancia Magnética (RM) es una técnica de imagen que se basa en la emisión de señales de radiofrecuencia para obtener imágenes. La física relativa a la adquisición de las imágenes mediante RM es relativamente complicada y difícil de expresar en unas pocas palabras, por lo que no ocupamos más extensión en la presente discusión, dado que no es el foco de este estudio<sup>140</sup>.

Esta técnica permite una evaluación de las características de los tejidos aportando información multiplanar, siendo especialmente útil en la discriminación tisular de las partes blandas. Los inconvenientes con respecto a la TC son, entre otros, que la adquisición es más lenta, que posee numerosos artefactos por falta de homogeneidad en el campo y, además, no existen parámetros absolutos que permitan la cuantificación, o al menos de una manera reproducible (no existen unos datos equivalentes a las unidades Hounsfield de la TC). Estas limitaciones hacen que la aplicación de análisis cuantitativos mediante RM resulte más difícil. Por otra parte, la RM no es la técnica más adecuada en cuanto a la formación de imágenes del parénquima pulmonar debido a la baja densidad de protones que posee el tejido pulmonar. No obstante, la RM es una técnica en evolución, que está cobrando gran importancia en el campo de la investigación.

La RM utilizando gases hiperpolarizados (como  $^3\text{He}$ ) y otros que no requieren hiperpolarización ( $^{129}\text{Xe}$ ) permite visualizar y cuantificar la ventilación mediante análisis dinámicos y de funcionalidad y supone uno de los campos actuales de investigación en la EPOC. Este análisis funcional del espacio aéreo requiere de la administración de un gas trazador inspirado seguido de la adquisición de imágenes durante una apnea posterior.

El  $^3\text{He}$  es y ha sido el gas más utilizado en los estudios de investigación por tener una

mejor relación de señal ruido y permanecer en el espacio aéreo sin interacciones, al contrario que el  $^{129}\text{Xe}$  que es liposoluble y a altas concentraciones tiene propiedades anestésicas. En cambio, el  $^3\text{He}$  tiene el inconveniente de ser un gas muy escaso y, por tanto, de elevado coste. De ahí que se hayan alcanzado importantes avances en las resoluciones obtenidas con  $^{129}\text{Xe}$ , que dispone de magnetismo propio y no precisa ser hiperpolarizado antes de la adquisición de las imágenes. El gas debe administrarse cuando el sujeto ya está instalado en el equipo de RM, para que mantenga las propiedades. Cuando recibe la radiofrecuencia necesaria para la obtención de las imágenes, el gas vuelve a despolarizarse, y para volver a utilizarlo hay que empezar de nuevo el proceso de hiperpolarización. Por ello, la adquisición de las imágenes se realiza mediante secuencias que van encaminadas a minimizar este proceso de despolarización. La utilización de la RM con gases magnéticos permite obtener una imagen anatómica convencional o bien obtener diferentes aproximaciones a imágenes funcionales pulmonares que pueden aplicarse en la evaluación de la fisiopatología pulmonar y para estudios de estructura y función pulmonar. La distribución regional de la ventilación puede analizarse mediante el cálculo de las constantes de ventilación a partir de la intensidad de la señal, obtenida píxel a píxel, que se va adquiriendo durante una inspiración<sup>141</sup>.

Lo que actualmente impide que la RM sustituya a la TC en los estudios que emplean análisis cuantitativo es fundamentalmente la disponibilidad, ya que requiere tiempos de exploración más largos, además de existir un escaso número de equipos en la mayoría de los centros y el alto coste de estos estudios.

En la Tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza como trazador un isótopo radioactivo de corta duración, que se inyecta a través de una molécula metabólicamente activa (con frecuencia un tipo de glucosa), que emite un positrón durante la



desintegración radiactiva. Dado que las moléculas de glucosa tienden a acumularse en regiones con alto metabolismo de la glucosa, se produce una liberación de una gran cantidad de positrones en esos puntos. La gran diferencia con respecto a la TC y a la RM es que permite medir el metabolismo de una manera casi directa, mientras que con las técnicas mencionadas sólo se obtienen datos indirectos de la función metabólica, aunque la resolución espacial es significativamente peor en el caso de la PET<sup>142</sup>.

El radioisótopo más comúnmente utilizado en la PET es el  $^{18}\text{F}$ , que tiene una vida media de aproximadamente 110 minutos. Este isótopo se une a fluorodeoxiglucosa (FDG, análogo de la glucosa) para formar el radiotrazador  $^{18}\text{F}$ -FDG. El radiotrazador es absorbido por el tejido metabólicamente activo (por eso su principal utilidad es en el campo de la oncología). En la EPOC, la  $^{18}\text{F}$ -FDG se ha utilizado para demostrar un aumento en la inflamación mediada por neutrófilos en los pulmones, en comparación con los controles, y en pacientes con enfisema asociado al déficit de alfa-1 antitripsina<sup>143</sup>. Esta técnica proporciona una idea a cerca de la fisiopatología de la EPOC, con la ventaja de que se trata de una medición no invasiva realizada *in vivo*.

Si bien las pruebas de función pulmonar son procedimientos completamente no invasivos, tienen una capacidad limitada para valorar la distribución espacial de la afectación pulmonar. Este inconveniente puede ser superado mediante la SPECT (tomografía computarizada por emisión de un único fotón), técnica similar a la gammagrafía de perfusión que permite adquirir imágenes de perfusión en 3D, aunque se trata de un procedimiento considerablemente más caro. En cualquier caso, ambas técnicas requieren una exposición adicional del paciente a la radiactividad y además no son lo suficientemente precisas para permitir una evaluación fiable la distribución lobar o segmentaria de la función pulmonar.

El estudio de ventilación mediante TC combina la información anatómica de aporta la TC

con datos de imagen derivados de la función pulmonar. Por ejemplo, se puede medir la distribución del xenón inhalado (Xe) por su atenuación (ya que es radioopaco y cuando se inhala se distribuye por las vías respiratorias y los alvéolos), de tal forma que la atenuación del espacio aéreo que contiene Xe aumenta linealmente con la concentración del mismo. De esta manera, se puede medir la ventilación específica (es decir, la ventilación por volumen de unidad pulmonar) y resulta posible explorar la distribución regional de la ventilación. Los nuevos equipos de TC doble fuente permiten la evaluación estática y dinámica de la ventilación regional, con una la adquisición simultánea de imágenes anatómicas y funcionales<sup>144</sup>, que ha demostrado su utilidad para cuantificar de forma fiable tanto el enfisema como la enfermedad de las vías respiratorias<sup>145</sup>. La limitación principal de este procedimiento es su todavía incipiente desarrollo técnico, así como la escasa disponibilidad actual tanto de estos equipos como del propio xenón.

## **B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

### **1. Diferenciación entre sujetos EPOC y controles**

En nuestro estudio, hemos encontrado que los parámetros que mejor discriminan a los pacientes con EPOC de los sujetos control son la presencia de bullas de clase 1 y el valor del subrango 2, cuando se evalúa su variación entre la inspiración y la espiración.

La diferencia entre la determinación realizada en inspiración y espiración máximas del subrango 2, aquel que abarca densidades de -950 a -901 UH, tiene la mejor capacidad discriminante y constituye un factor de riesgo independiente para el diagnóstico de EPOC (tabla 29). Este hallazgo es concordante con los resultados previos de la literatura<sup>53,61</sup>. Así, por ejemplo, el grupo de Matsuoka también comprobó que los cambios en el intervalo de atenuación que va de -860 a -950 UH son los que alcanzan una mejor correlación con diversos parámetros de limitación al flujo aéreo, ya que se ven menos influenciados por la presencia de grandes bullas o por cambios en los volúmenes pulmonares<sup>61</sup>.

Se postula que el análisis volumétrico de la atenuación pulmonar por grupos, teniendo en cuenta la presencia de bullas así como su tamaño, extensión y el porcentaje de volumen pulmonar que ocupan, proporcionaría un conocimiento más profundo de la hiperinsuflación local así como la limitación al flujo aéreo en grandes grupos de pacientes con enfisema pulmonar<sup>74</sup>. El software de reconstrucción utilizado en este trabajo, nos permite evaluar el porcentaje de volumen pulmonar que ocupa cada clase de bullas por separado, además de calcular el valor medio de todas las clases o *bulle index*. Así, en nuestros pacientes, el porcentaje de bullas de clase 1 (las que miden de 2 a 8 mm<sup>3</sup>) fue identificado como otro factor determinante independiente de EPOC. Estos resultados podrían estar en aparente contradicción con lo descrito por Blechschmidt y colaboradores<sup>146</sup>, quienes hallaron que la limitación al flujo aéreo que caracteriza la

EPOC mantiene una mejor relación del *bulla index* global que con cada grupo de bullas clasificadas por tamaño. Estos autores, incluso proponen que el *bulla index* podría sustituir como indicador de enfisema a la evaluación visual, puesto que un mayor BI indica una mayor extensión del enfisema y resulta menos influenciado por la presencia de fibrosis pulmonar que otras medidas de atenuación pulmonar. La aparente discrepancia con nuestros resultados podría justificarse por la inclusión en nuestro estudio de pacientes con otros fenotipos de EPOC, además del enfisema. De este modo, no todos los pacientes que hemos incluido presentan alteraciones bullosas de gran o medio tamaño, por lo que la medida de las bullas de clase 2 podría ser más útil cuando se evalúan de forma general a pacientes con EPOC, con independencia de que tengan o no un enfisema pulmonar.

En cuanto a la evaluación de la atenuación del parénquima pulmonar para discriminar a los pacientes con EPOC de los sujetos control, los parámetros que mejor los diferencian en nuestro estudio son el volumen de las áreas de baja atenuación (LAV) en espiración y la atenuación pulmonar media, tanto en inspiración como al considerar la diferencia entre inspiración y espiración (tabla 19). El análisis de las LAV (por debajo de -950 UH) en espiración mostró una mejor asociación con la presencia de limitación al flujo aéreo, coincidiendo con lo descrito por otros autores<sup>147</sup>. De hecho, el grupo de Zaporozhan<sup>73</sup> demostró que los valores obtenidos mediante TCMD en espiración reflejan mejor las alteraciones funcionales en pacientes con enfisema grave, que los obtenidos en inspiración.

Hasta la fecha, la evaluación de la atenuación pulmonar media mediante TC ha sido el parámetro más estudiado en la caracterización de los pacientes con EPOC<sup>55,56,60</sup>. En esta misma línea, nuestros resultados también muestran una diferencia significativa entre los pacientes con EPOC y el grupo control en la MLD en inspiración y en la variación

inspiratoria-espiratoria de la MLD. Como se ha mencionado, estos resultados son concordantes con diversas publicaciones previas que demuestran la asociación entre estos hallazgos de la TC y un diagnóstico funcional de EPOC<sup>62</sup>, así como con las alteraciones histológicas características de la enfermedad<sup>53</sup>. Por este mismo motivo, se justifica que la MLD en inspiración se asocie de forma significativa a la presencia de limitación al flujo aéreo. A su vez, diversos estudios también han demostrado una asociación significativa entre la variación de la atenuación pulmonar media en inspiración y espiración con la presencia de limitación al flujo aéreo característica de la EPOC<sup>90,91</sup>.

En cualquier caso, es importante destacar que tanto el LAV como la MLD no son retenidos como factores discriminantes independientes de EPOC cuando se analizan conjuntamente con los subrangos y con el *bullae index* (tablas 25-27).

Aunque algunos autores han sugerido que el análisis de la atenuación pulmonar en función de sus percentiles podría ser más robusto para la valoración de enfisema que las otras modalidades de evaluación de la atenuación pulmonar<sup>60,63</sup>, en los pacientes seleccionados en el presente estudio hemos comprobado que los percentiles proporcionan una peor discriminación entre los pacientes con EPOC y los sujetos control. Como se comentará más adelante, esta modalidad de análisis de la atenuación pulmonar parece tener una mayor utilidad en la evaluación de la magnitud de la afectación, pero podría ser menos sensible en la discriminación de alteraciones de mediana magnitud frente a sujetos control.

## **2. Diferencias de género y por edad en los pacientes con EPOC**

Hoy en día, diversas evidencias muestran que los estudios cuantitativos mediante TC en la evaluación del parénquima pulmonar aportan información interesante en la valoración de los pacientes con EPOC. Sin embargo, algunos autores han sugerido que la presencia de hiperinsuflación así como de algunas enfermedades concomitantes pueden alterar los resultados, sobreestimando o infraestimando la afectación pulmonar<sup>64</sup>. En esta misma línea, se han sugerido posibles influencias del sexo, la edad o del tamaño pulmonar en los resultados, que dificultarían la generalización de los mismos<sup>148</sup>. En nuestra serie no encontramos una diferencia significativa en cuanto a los resultados de atenuación pulmonar de los pacientes con EPOC cuando son estratificados por edad, aunque en determinados parámetros sí existen diferencias significativas en los valores obtenidos en varones y mujeres (tabla 30).

Nuestros resultados confirman hallazgos previos que referían diferencias entre varones y mujeres en los parámetros obtenidos mediante TC volumétrica<sup>149,150</sup>. Por el contrario, están en discrepancia con lo descrito por Gevenois y colaboradores<sup>148</sup>, quienes no encontraron diferencia alguna en la atenuación pulmonar evaluada mediante TC entre mujeres y hombres. No obstante, es conveniente destacar que este último estudio incluyó un limitado número de casos.

En concreto, hemos encontrado diferencias significativas en ciertos parámetros que evalúan las diferencias entre inspiración y espiración. Una posible explicación podría radicar en que los indicios de atenuación pulmonar, particularmente alterados en los pacientes con enfisema, son muy sensibles al nivel de inspiración y, puesto que los varones tienen mayor volumen pulmonar que las mujeres, esto podría explicar las diferencias entre sexos<sup>151</sup>. A su vez, la variación de la MLD entre inspiración y espiración resulta menor en mujeres que en varones, lo que también se podría justificar por la

menor variabilidad del volumen pulmonar en inspiración-espирación en ellas. Otros parámetros que muestran valores inferiores en las mujeres con EPOC al calcular su diferencia entre inspiración y espiración son los subrangos 2 (que va de -950 a -901 UH) y 4 (que va de -850 a -801 UH) y el porcentaje de pulmón ocupado por áreas de alta densidad (HAV) (por encima de -500 UH).

En casos de EPOC grave, las mujeres, frente a los varones, presentan un mayor engrosamiento de la pared de la vía aérea pequeña y en ellas el enfisema es menos extenso y se caracteriza por la presencia de bullas de menor tamaño<sup>152,153</sup>. Se han obtenido valores inferiores de HAV en espiración, dato que refleja la presencia de fibrosis, por lo que este hallazgo estaría en concordancia con las publicaciones previas dado que traduce una afectación menos grave en grupos de edad comparables.

En nuestra muestra no existen diferencias muy acusadas de la atenuación pulmonar en función de la edad de los pacientes EPOC. La mayoría de los enfermos que hemos evaluado tiene una edad comprendida entre la quinta y sexta décadas de la vida, por lo que la ausencia de diferencias significativas en los parámetros obtenidos podría deberse a un efecto en la selección.

Con la edad se produce una disminución fisiológica de diversos parámetros de función respiratoria, como el FEV<sub>1</sub> y el FEV<sub>1</sub>/FVC. Estos cambios también afectan a la morfología del pulmón, evidenciándose un aumento progresivo de los espacios aéreos en relación con el envejecimiento de manera fisiológica<sup>154</sup>, que podría reflejarse en los estudios de atenuación pulmonar. En uno de los trabajos del grupo de Gevenois<sup>148</sup>, se describió una relación inversa entre la edad y los valores de atenuación pulmonar, teniendo en cuenta el área relativa de atenuación inferior a -950 UH, aunque no con los valores de MLD. Grydeland y colaboradores también encontraron un aumento del área relativa pulmonar con atenuación inferior a -950 UH, en relación con la edad<sup>149</sup>. Por otra parte Smit y

colaboradores describieron una disminución del valor de atenuación pulmonar con la edad, aunque únicamente en espiración<sup>155</sup>.

Las escasas diferencias detectadas en nuestra serie, en aparente contradicción con los resultados de otros grupos, podrían deberse como se ha reflejado previamente al estrecho rango de edades. Además, como se evalúa fundamentalmente a pacientes de edad media, es posible que nuestro estudio se vea menos influenciado por el solapamiento que existe entre la evolución de la enfermedad y el deterioro fisiológico que se produce con la edad.



### **3. Parámetros relacionados con la gravedad de la EPOC**

#### **Limitación al flujo aéreo**

La iniciativa GOLD clasifica a los pacientes con EPOC según la limitación al flujo aéreo, evaluado mediante la espirometría post-broncodilatador. Debido a que en nuestro estudio sólo hemos incluido a dos pacientes con limitación al flujo aéreo muy grave ( $FEV_1$  post-broncodilatador  $< 30\%$  del valor predicho) y que por los criterios de inclusión no se seleccionaron pacientes con afectación leve, el estudio se centra en la evaluación de parámetros que discriminan la limitación al flujo aéreo moderada ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  del valor predicho) frente a grave ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  del valor predicho) o muy grave. En este sentido el parámetro que de forma independiente demuestra utilidad a la hora de valorar la afectación de grave a muy grave es el porcentaje de volumen en el subrango 1 (que va de -1.000 a -951 UH) medido en espiración.

Pese a que la espirometría es esencial para el diagnóstico de la EPOC y que proporciona una descripción útil de la gravedad en la enfermedad, el  $FEV_1$  y el cociente  $FEV_1/FVC$  no reflejan de manera exacta la totalidad de alteraciones fisiopatológicas de esta entidad, dado que se trata de una enfermedad muy heterogénea en la que la limitación al flujo aéreo está condicionada tanto por la afectación de la pequeña vía aérea como por la presencia de enfisema. La TC cuantitativa, mediante la evaluación de la atenuación pulmonar, especialmente en inspiración, ha proporcionado resultados muy valiosos a la hora de evaluar el grado de enfisema (considerando generalmente el porcentaje de pulmón ocupado por áreas con valores de atenuación bajos, sobre todo por debajo de -950 UH)<sup>55,67,124</sup>. Además, existen estudios cuantitativos que han mostrado correlaciones moderadas entre estos resultados y el  $FEV_1$  o la relación  $FEV_1/FVC$ .

También se ha analizado la contribución de los estudios cuantitativos de TC en espiración a la determinación de la obstrucción al flujo aéreo, sobre todo en pacientes

asmáticos. Estos estudios han demostrado que existe una fuerte relación entre los resultados cuantitativos de la TC en espiración y la evidencia de atrapamiento aéreo y anomalías espirométricas en este tipo de pacientes<sup>156,157</sup>. Aunque existen menos estudios que hayan evaluado la relación entre los hallazgos de TC en espiración y la limitación al flujo aéreo en pacientes con EPOC<sup>61,93</sup>, Schroeder y colaboradores<sup>93</sup> confirman esta asociación, utilizando como parámetro de corte el porcentaje de pulmón ocupado por píxeles de atenuación inferior a -856 UH. Sus resultados sugieren que esta medida proporcionaría una estimación independiente y robusta de la obstrucción al flujo aéreo. En nuestra serie, se confirma la utilidad de las medidas en espiración, aunque en lugar de un punto de corte exacto, el resultado que mejor correlación mostró con la gravedad de la limitación al flujo aéreo fue el subrango de atenuaciones de -1.000 a -951 UH. De modo que cuanto menor sea el porcentaje correspondiente a este subrango en espiración, menor será el FEV<sub>1</sub> y, por tanto, más grave la limitación al flujo aéreo.

### **Grupos de riesgo GOLD**

En las últimas versiones de la iniciativa GOLD, además de clasificar a los pacientes con EPOC según la limitación del flujo aéreo, se propone una evaluación multicomponente, considerando la gravedad de los síntomas, su repercusión en el estado de salud del paciente así como el riesgo de sufrir eventos futuros (exacerbaciones, hospitalizaciones o muerte). Este enfoque más global de la enfermedad incluye la realización de cuestionarios validados para determinar la presencia de síntomas, la valoración de la disnea (mediante la escala modificada del Medical Research Council) y la presencia de exacerbaciones, que influyen en el pronóstico de estos pacientes y son determinantes a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado.

Han y colaboradores<sup>122</sup> en el estudio de la amplia cohorte COPDGen, verificaron que las medidas cuantitativas de atenuación pulmonar obtenidas mediante TC volumétrica identifican cambios estructurales que se asocian con la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC. Evaluaron tanto la presencia y extensión de enfisema, mediante el LAV, como el grosor de la pared bronquial y con ambas medidas obtuvieron resultados significativos. En sintonía con estas evidencias, en nuestro estudio, el LAV también se relaciona con el mayor riesgo GOLD, aunque corresponde a una TC en espiración.

El grupo de Van Tho<sup>158</sup> afirma que mediante TC cuantitativa, se puede detectar pacientes con un fenotipo mixto, en los que existe tanto engrosamiento de la pared de las vías respiratorias como enfisema y que éste se asocia con disnea y mayor número de hospitalizaciones. El parámetro que utilizan para definir enfisema es el LAV en inspiración, y para el engrosamiento de la pared la raíz cuadrada del área de la pared de las vías respiratorias con un perímetro interior hipotético de 10 mm.

En nuestro estudio, la relación que alcanzó un mayor nivel de significación fue la estratificación de la atenuación pulmonar por percentiles, sobre todo cuando se consideraron los cambios entre inspiración y espiración. Hasta la fecha, no hemos encontrado otras referencias acerca de la utilidad de los estudios en espiración y el riesgo de exacerbaciones o la presencia de mayor disnea, aunque probablemente con las mejoras técnicas y la disminución de la dosis de radiación de los nuevos equipos de TC se obtengan más evidencias en este sentido.

### **Evaluación multidimensional (índice BODE)**

La EPOC es una enfermedad heterogénea en la que la evaluación clínica es cada vez más completa y requiere la consideración no sólo su efecto sobre la capacidad ventilatoria de los enfermos, sino sus repercusiones sistémicas o su tolerancia al ejercicio. Por tanto, las escalas de evaluación multidimensional cada vez ganan más protagonismo<sup>9,154</sup>.

Los resultados de este estudio establecen una relación entre el índice BODE y la presencia de enfisema, evaluada mediante atenuación pulmonar, en este caso segmentándola por percentiles (percentil 75, medido en espiración). Consideramos que este hallazgo resulta de particular importancia, dado que el índice BODE constituye la escala de evaluación multidimensional más ampliamente utilizada y tiene capacidad para discriminar riesgo de mortalidad.

Estos hallazgos están en concordancia con los resultados del grupo de Han<sup>161</sup>. En una amplia serie de pacientes con EPOC, Martínez y colaboradores<sup>162</sup> también alcanzan unos resultados similares, poniendo en relieve la fuerte relación entre la presencia de enfisema y la puntuación del índice BODE.

#### **4. Capacidad para discriminar el fenotipo enfisematoso no exacerbador**

De todos los parámetros evaluados, el índice de bullas alcanza la mayor rentabilidad a la hora de discriminar el fenotipo enfisematoso no exacerbador del bronquítico crónico no exacerbador. Puesto que el índice de bullas se basa en la evaluación de las áreas de baja atenuación, medidas como volúmenes independientes por debajo de un umbral, en este caso inferior a las -950 UH, que es el valor de corte utilizado para determinar la presencia de enfisema, parece lógico que este tipo de análisis resulte especialmente útil en este grupo de pacientes. El grupo de Blehschmidt<sup>146</sup> fue uno de los primeros en desarrollar el *bull index* como método para evaluar la presencia de enfisema, encontraron diferencias significativas en sus valores para los sujetos normales y en pacientes con EPOC en los que predominaba el enfisema. Así, en nuestro estudio los pacientes con enfisema tienen un índice de bullas mucho más elevado que los pacientes clasificados en otros fenotipos.

Hasta la fecha existen escasas referencias en la literatura que utilicen el software de reconstrucción que hemos empleado en el presente estudio (Software syngo InSpace4D)<sup>163,164</sup>. No obstante, nuestros resultados podrían considerarse extrapolables a los obtenidos por otros autores<sup>51,146</sup>, con una base conceptual similar, ya que todos clasifican las bullas, consideradas como áreas por debajo de un valor de atenuación que se encuentran en contigüidad, por tamaño definiendo además el volumen pulmonar ocupado por las mismas. Este método de reconstrucción resulta sencillo de utilizar con cierto entrenamiento por lo que lo consideramos de utilidad una vez realizada una TC volumétrica en espiración a un paciente con EPOC ya que permite hacer una aproximación rápida al fenotipo, pudiendo clasificarlo como enfisematoso o bronquítico.

Las últimas guías acerca del manejo de la EPOC<sup>1,9</sup> abogan por la caracterización fenotípica de estos pacientes para conseguir un manejo más adecuado de los mismos. En los últimos años, la investigación en este campo ha seguido esta línea y nuestros resultados concuerdan con los encontrados en la literatura<sup>165-167</sup>. En nuestro estudio el parámetro más determinante fue el análisis de atenuación pulmonar teniendo en cuenta la presencia y la extensión de las bullas, mediante el índice de bullas o índice de enfisema, teniendo los pacientes enfisematosos unos valores más elevados.

## **5. Relación con la función pulmonar**

Los distintos parámetros de atenuación pulmonar, tanto en inspiración como en espiración, muestran diversos grados de relación con muchas variables de función pulmonar en los pacientes con EPOC que hemos evaluado (tablas 51-54). Estos hallazgos resultan particularmente previsibles en aquellas características funcionales asociadas al enfisema, puesto que diversos estudios previos en los que se realizaba una evaluación subjetiva de la extensión de la afectación pulmonar por TC mostraban cierto grado de relación con la función pulmonar de los pacientes con enfisema<sup>66,69,168</sup>.

Además, también se ha descrito que las medidas de atenuación pulmonar en inspiración constituyen una medida objetiva de la extensión macroscópica del enfisema y un reflejo del enfisema microscópico<sup>60</sup>.

Sin embargo, hasta el momento, se tiene poca evidencia de la utilidad de las medidas de atenuación en espiración y de nuevos parámetros de la TC volumétrica, como el *bulla index*, en su relación con variables funcionales. A su vez, tampoco se han evaluado específicamente las dos alteraciones funcionales que resultan más características del enfisema, la hiperinsuflación estática y la disminución de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.

### **Hiperinsuflación pulmonar**

La hiperinsuflación pulmonar estática, determinada por un incremento de la capacidad residual funcional (FRC), constituye una característica fisiopatológica esencial de los pacientes con EPOC y, particularmente, de los enfermos con enfisema. La FRC representa el volumen pulmonar al final de una espiración a volumen corriente y, por

tanto, corresponde al punto de equilibrio entre la retracción elástica del pulmón y la de la caja torácica.

Un aumento excesivo de la FRC indica la presencia de hiperinsuflación estática y sitúa al paciente en una situación de desventaja mecánica, puesto que debe realizar un mayor esfuerzo muscular para insuflar sus pulmones a costa de una menor expansión ventilatoria. Esto determina el desarrollo de cierto grado de disociación neuromecánica, que origina un incremento de la disnea y una mayor limitación funcional<sup>169</sup>. Además de estas consecuencias clínicas, se ha demostrado que la hiperinsuflación estática constituye un factor de riesgo independiente para mortalidad en los pacientes con EPOC

<sup>24</sup>.

Pese a guardar relación con más medidas de atenuación pulmonar, los principales determinantes independientes de la capacidad residual funcional de nuestros pacientes con EPOC son la densidad pulmonar media en inspiración (Figura 48) y el volumen pulmonar total en espiración (Figura 49) (Tabla 56).

Según nuestro conocimiento, hasta el momento, no se disponía de información específica sobre los determinantes de la FRC en pacientes con EPOC. En sujetos sanos, se había descrito que la capacidad pulmonar total guardaba relación tanto con la atenuación pulmonar media en inspiración como con los valores de atenuación menores de -950 UH<sup>148</sup>. Además, existen algunos estudios en pacientes con EPOC, en los que se analizaron los determinantes del fenómeno fisiopatológico que antecede a la hiperinsuflación dinámica, el atrapamiento aéreo (valorado mediante el cociente volumen residual/capacidad pulmonar total [RV/TLC]). En ellos, ya se ponía en evidencia la importancia de las medidas de atenuación realizadas en espiración. Así, Matsuoka y colaboradores<sup>61</sup>, comprobaron en 36 pacientes con EPOC que la variación inspiración-espiración de las densidades de atenuación en el subrango -860 a -950 UH alcanzaban la



mejor correlación con el cociente RV/TLC. A su vez, Yamashiro et al<sup>170</sup> exploraron mediante TC a 46 fumadores, 40 de los cuales tenían evidencia de limitación al flujo aéreo, comprobando que el cociente RV/TLC se relacionó con la densidad pulmonar media en espiración y con el área de baja atenuación (LAV) en espiración.

En nuestro caso, identificamos que el determinante esencial de la hiperinsuflación dinámica, la FRC, mantiene una estrecha relación con la densidad pulmonar total en inspiración, probablemente como reflejo de la extensión global del daño del parénquima pulmonar. Pero también, resulta dependiente del volumen pulmonar total en espiración, lo que representa la variación inducida por el ciclo respiratorio y probablemente refleja el efecto del atrapamiento aéreo, puesto que el volumen pulmonar total al final de una espiración máxima corresponde desde un punto de vista funcional al volumen residual.

### **Capacidad de difusión pulmonar**

Una de las características funcionales que definen el enfisema es la reducción de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y del cociente DLCO/volumen alveolar (VA). La alteración de estos parámetros refleja la pérdida de superficie de intercambio gaseoso, originado por la destrucción de estructuras alveolares que caracteriza al enfisema. No obstante, en otras formas clínicas de EPOC, también puede apreciarse una disminución de la DLCO y del cociente DLCO/VA, tanto por disminución de la superficie de intercambio gaseoso como por afectación del componente vascular. Por tanto, la evaluación de la DLCO constituye un aspecto básico en la caracterización funcional de la EPOC y también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de mortalidad<sup>171</sup>.

En el presente proyecto, identificamos diversas variables de atenuación pulmonar relacionadas con la DLCO y con el cociente DLCO/VA. De todas ellas, comprobamos que

la DLCO se relaciona de forma independiente con el percentil 15 en espiración (**Figura 50**) y con la diferencia inspiratoria-espiratoria del subrango de -900 a -851 UH (**Figura 51**) (**Tabla 57**), mientras que el cociente DLCO/VA se relaciona independientemente con el bulla index (**Figura 52**) y con la diferencia inspiratoria-espiratoria del subrango de -850 a -801 UH (**Figura 53**) (**Tabla 58**).

La importancia del percentil 15 ya fue identificada por Stolk et al<sup>172</sup>, quienes midieron el percentil 15 en inspiración en 30 pacientes con enfisema grave, antes y después de cirugía de reducción de volumen, 48 pacientes con enfisema moderado y 76 controles sanos. Comprobaron que el percentil 15 discrimina pacientes con enfisema de sujetos control y que la cirugía de reducción de volumen origina un aumento del percentil 15. Además, el cambio de la DLCO originado por la cirugía se relacionó con la modificación del percentil 15<sup>172</sup>.

Reconocida la importancia y utilidad de este parámetro, cabe destacar que estos autores no realizaron medidas de TC en espiración, que probablemente podrían incrementar la relación alcanzada por el percentil 15. Así, en 14 pacientes con enfisema pulmonar, Arakawa et al<sup>147</sup> comprobaron que la DLCO guarda una mejor correlación con los parámetros de atenuación determinados mediante cortes en espiración que en inspiración.

La relación alcanzada con las variaciones entre inspiración y espiración de diferentes subrangos de atenuación también son parcialmente concordantes con otros hallazgos previos. Así, Matsuoka y colaboradores<sup>61</sup> describieron que la DLCO de 36 pacientes con EPOC se relacionaba con la variación inspiratoria-espiratoria del subrango -860 a -950 UH, mientras que Yamashiro y colaboradores<sup>170</sup> reportaron que la DLCO de fumadores con limitación al flujo aéreo se relacionó con la variación inspiratoria-espiratoria de la densidad pulmonar media.

Un aspecto particularmente novedoso de nuestro estudio es el hallazgo de la relación entre el cociente DLCO/VA y el *bullae index*. De hecho, este parámetro es el que mantiene una mejor relación con el cociente DLCO/VA, con un coeficiente de regresión estandarizado que es prácticamente el doble del correspondiente a la diferencia inspiratoria-espiratoria del subrango de -850 a -801 UH (**Tabla 58**). Como ya se ha mencionado anteriormente, el *bullae index* proporciona una estimación integrada tanto de las áreas de baja atenuación, que pueden corresponder a bullas o zonas de ruptura de la membrana alveolo-capilar, así como de su extensión, por lo que podría considerarse como el parámetro idóneo para valorar la capacidad de difusión pulmonar en los enfermos con EPOC.

Existen algunos aspectos de la relación entre los parámetros de atenuación pulmonar y la función pulmonar en pacientes con EPOC que todavía no han sido explorados en nuestro estudio. Uno de ellos es el efecto de la distribución regional. De hecho, algunos autores han sugerido que el FEV<sub>1</sub> podría relacionarse más intensamente con zonas de enfisema en las bases pulmonares, mientras que el cociente DLCO/VA lo haría con las áreas de enfisema en los vértices pulmonares, tanto en pacientes con enfisema<sup>173</sup> como en sujetos con déficit de alfa-1 antitripsina<sup>55</sup>. Aunque la distribución regional de los parámetros de atenuación ha sido recogida en nuestro estudio, diferenciando tercio superior, medio e inferior, dicho análisis no ha sido incluido en la presente memoria.

Por otra parte, conviene precisar que la información actual no permite proponer que las medidas de TC constituyan una alternativa a la evaluación de la función pulmonar. De hecho, en una serie de hasta 600 pacientes, se ha comprobado que la estimación de la DLCO a partir de medidas de atenuación pulmonar (LAV o volumen de baja atenuación) origina errores de hasta el 23-41%<sup>174</sup>. Consideramos que esta matización resulta particularmente importante para entender a las medidas de atenuación no como una

alternativa a la función pulmonar sino como una variable complementaria, que puede mejorar su interpretación y, por tanto, la valoración de los pacientes.

## **6. Relación con la tolerancia al ejercicio**

La capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC proporciona una visión integrada de los potenciales factores limitantes para su vida cotidiana, en la que intervienen aspectos directamente relacionados con la función respiratoria, pero también la integración cardiocirculatoria o metabólica. Por tanto, supone un aspecto crucial en la evaluación de los enfermos con EPOC, que puede ser realizado mediante una aproximación sencilla, como la prueba de la caminata de seis minutos, o mediante procedimientos más complejos, como la prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo.

### **Prueba de la caminata de seis minutos**

En nuestros pacientes, hemos comprobado que la distancia recorrida durante la caminata de seis minutos se relaciona significativamente con el volumen pulmonar total en inspiración y con el subrango de -950 a -901 UH y los percentiles 60 y 75 en espiración, así como con las diferencias inspiratoria-espiratoria del volumen pulmonar total, densidad pulmonar media, subrango de -950 a -901 UH y percentiles 15, 30, 60, 75 y 90 (**Tablas 61,62**).

En la literatura previa, existe una aparente discordancia sobre la relación entre la distancia caminada durante seis minutos y las medidas de atenuación pulmonar. Algunos autores han identificado dicha relación. Así, Gould et al<sup>175</sup> comprobaron que la extensión del enfisema en la TC se relacionaba con la distancia caminada durante la prueba de 12 minutos, una variante inicial de la caminata de seis minutos. En la misma línea, Lee et al<sup>176</sup> comprobaron que el área de atenuación inferior a -950 UH obtenida mediante TC volumétrico se relacionaba inversamente con la distancia recorrida en seis minutos. Incluso, en 93 pacientes con EPOC seleccionados del *Lung Tissue Research Consortium*,

Díaz et al<sup>177</sup> comprobaron que el volumen de baja atenuación (LAV) se relacionaba con la distancia caminada. De hecho, manteniendo ajustadas las otras covariables, estimaron el efecto ajustado del LAV sobre la distancia caminada, hallando que un incremento del 10% en la puntuación del enfisema disminuye la distancia caminada en 28,6 metros<sup>177</sup>.

Sin embargo, también existen estudios negativos. Utilizando una valoración visual subjetiva del enfisema en 32 pacientes con EPOC, Taguchi et al<sup>178</sup> no identificaron una relación entre las medidas de enfisema y la distancia caminada en seis minutos. En un estudio más reciente, Mair et al<sup>179</sup> no hallaron una correlación entre las áreas con una densidad de atenuación menor de -950 UH y la distancia caminada. En ambos casos, se ha sugerido que el pequeño tamaño muestral podría resultar insuficiente para identificar una relación. A su vez, la baja mediana (5,5%) y el estrecho rango intercuartílico del porcentaje de enfisema hallado por TC (1,6-17,5%) en el estudio de Mair et al. podría justificar la falta de relación. Sin embargo, Rambod et al<sup>180</sup> obtuvieron resultados similares en 2500 participantes de la cohorte *COPDGene*, aunque sólo un 56% de ellos tenían criterios espirométricos de EPOC. Estos autores, determinaron el volumen pulmonar con enfisema definido como el porcentaje de voxels pulmonares totales con una atenuación menor de -950 UH en una TC en inspiración. Después de ajustarlo por edad, raza, sexo e índice de masa corporal, comprobaron que ni el porcentaje de enfisema ni sus interacciones con el FEV<sub>1</sub> eran predictores independientes de la distancia caminada durante seis minutos<sup>180</sup>. Por último, en 41 pacientes con EPOC leve procedentes del estudio longitudinal PELE (Proyecto de Evaluación Longitudinal de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), Díaz et al<sup>181</sup> tampoco identificaron una relación entre el área con una atenuación inferior a -960 UH en inspiración y la distancia caminada.

Desde nuestro punto de vista, diversas circunstancias pueden justificar estas aparentes discrepancias. En primer lugar, tanto nuestros datos como la mayoría de estudios publicados muestran que la relación de la distancia caminada durante seis minutos con las medidas de atenuación obtenidas en inspiración son débiles o inexistentes. En segundo término, pueden existir aspectos técnicos que justifiquen dicha discrepancia, puesto que la mayoría de estudios que han interpretado la atenuación pulmonar únicamente en función del porcentaje de vóxeles por debajo de un umbral relativamente elevado (-950 ó -960 UH) no alcanzan relación con la distancia caminada, mientras que cuando se evaluó en función del volumen de áreas con más baja atenuación (LAV) sí se identifica una relación. Por ello, creemos que la utilización de subrangos o percentiles parece ser más adecuada para interpretar la asociación entre la atenuación pulmonar y la tolerancia al ejercicio, evaluada mediante la distancia caminada en seis minutos. A su vez, resulta muy conveniente tener una visión más dinámica de los cambios en la atenuación pulmonar producidos durante el ciclo respiratorio. De hecho, la diferencia inspiratoria-espíratória del volumen pulmonar total resulta el único determinante independiente de la distancia caminada durante seis minutos por nuestros pacientes (**Figura 58**) (**Tabla 63**).

### **Prueba de ejercicio cardio-respiratorio progresivo**

Constituye el procedimiento de referencia para analizar la capacidad de ejercicio de cualquier sujeto y, de los diferentes parámetros que proporciona, el consumo de oxígeno pico representa de forma más precisa la capacidad funcional de un individuo.

En nuestro caso, identificamos que el consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) pico de los pacientes con EPOC se relaciona con el volumen de baja atenuación y el percentil 15 en inspiración (tabla 66), así como con el volumen pulmonar total, el volumen de baja atenuación, el subrango de -1000 a -951 UH y el percentil 15 en espiración (**Tabla 67**).

En nuestro conocimiento, sólo un estudio previo valoró la relación entre la atenuación pulmonar y el consumo de oxígeno pico en la EPOC. Fueron Yamasawa y colaboradores<sup>182</sup>, quienes en 81 pacientes con EPOC, seguidos durante tres años y medio, determinaron el volumen de baja atenuación en inspiración y comprobaron que se relacionaba negativamente con el  $\dot{V}O_2$  pico. Estos resultados, que son completamente concordantes con la relación identificada en nuestro estudio para las medidas realizadas en inspiración, se refuerzan al demostrar estos autores que la asociación entre el LAV y el  $\dot{V}O_2$  pico se mantenía al analizar por separado tanto los segmentos pulmonares superiores como los inferiores, y que el cambio medio anual en el LAV se relacionaba significativamente con el  $\dot{V}O_2$  pico<sup>182</sup>.

Como ya se ha mencionado, además de la relación entre el LAV en inspiración y el  $\dot{V}O_2$  pico, nuestro estudio aporta otros parámetros de atenuación pulmonar que también se relacionan, destacando principalmente el subrango de -900 a -851 UH en inspiración, la diferencia inspiratoria-espírotoria del subrango de -950 a -901 UH y el volumen pulmonar total en inspiración (**Tabla 74**). En este caso, y a diferencia de la relación con otros parámetros funcionales, en el consumo de oxígeno pico parecen destacar particularmente las medidas realizadas a partir de cortes en inspiración.

Además, las relaciones identificadas con otros parámetros de la respuesta al ejercicio de la EPOC permiten especular sobre la relación entre los cambios en la atenuación pulmonar de los pacientes con EPOC y los principales limitantes al ejercicio, en concreto, la limitación de la mecánica ventilatoria y la limitación cardiovascular.

#### - Atenuación pulmonar y limitación de la mecánica ventilatoria

Como se refleja en las **tablas 68 y 69**, hemos podido identificar la relación de diversos parámetros de atenuación pulmonar, tanto en inspiración como en espiración, con variables de respuesta respiratoria al ejercicio, sobre todo la ventilación pico, el espacio



muerto (relación  $V_D/V_T$ ) y el equivalente ventilatorio de dióxido de carbono, así como con la disnea desencadenada durante el ejercicio (**tablas 70-71**). Algunas de estas relaciones merecen un comentario específico.

Hemos podido comprobar que el espacio muerto, identificado mediante el cociente volumen de espacio muerto/volumen corriente ( $V_D/V_T$ ), se relaciona de forma directamente proporcional con las bullas de clases 2 y 3. Este hallazgo es concordante con datos obtenidos previamente por Yamasawa et al<sup>182</sup>, quienes comunicaron que el área de baja atenuación total se relacionaba de forma directamente proporcional con el  $V_D/V_T$ , de tal forma que la extensión del enfisema se asociaba a un incremento del espacio muerto. Este hallazgo es importante, puesto que destaca la importancia de los cambios en la morfología pulmonar como factor limitante al ejercicio. De hecho, resulta conocido que la pérdida de retracción elástica en sujetos con enfisema origina un colapso de las vías aéreas que lleva a una limitación al flujo aéreo y a atrapamiento aéreo<sup>183</sup>. A su vez, cambios enfisematosos intensos también se asocian con alteraciones en la configuración de la caja torácica y el diafragma que pueden llevar a una situación de desventaja del sistema respiratorio. Así, Butler et al<sup>184</sup> demostraron la existencia de una relación inversa entre el área del diafragma y la extensión de las lesiones enfisematosas. Además, Lando et al<sup>185</sup> comprobaron que un cambio en la longitud del diafragma originado tras la cirugía de reducción de volumen en pacientes con enfisema se asocia a una mayor capacidad de ejercicio.

Otro aspecto importante en la fisiopatología de la respuesta ventilatoria al ejercicio de los pacientes con EPOC es el desarrollo de hiperinsuflación dinámica. Como consecuencia de la limitación al flujo aéreo y del colapso de las vías aéreas, estos enfermos tienen dificultades para lograr una espiración adecuada, que se intensifican cuando se acorta el tiempo espiratorio como consecuencia del incremento de la frecuencia respiratoria. En

esta situación, los pulmones se van insuflando progresivamente a lo largo de las actividades de la vida cotidiana, dificultando más la siguiente inspiración y empeorando la disnea, hasta ser el factor más importante en la limitación de la actividad física cotidiana que experimentan estos enfermos<sup>186</sup>. Previamente, nuestro grupo ha demostrado la existencia de diferencias en las atenuaciones pulmonares medias de los lóbulos inferiores, tanto en inspiración como en espiración, de pacientes con EPOC moderada-muy grave que desarrollaban hiperinsuflación dinámica frente a los que no la sufrían<sup>187</sup>. Por otra parte, Diaz et al<sup>181</sup> comunicaron en 41 pacientes con EPOC leve que el área de atenuación pulmonar inferior a -960 UH se relacionaba de forma inversamente proporcional con la capacidad inspiratoria. Es decir, a más cambios enfisematosos en el pulmón, menos capacidad inspiratoria y, por tanto, más hiperinsuflación dinámica. Los hallazgos del presente estudio permiten dar un paso más, puesto que comprobamos que el cambio en el volumen pulmonar tele-espiratorio (que define la hiperinsuflación dinámica) mantiene una relación inversamente proporcional con los percentiles 60, 75 y 90 en inspiración (**Tabla 68**) y directamente proporcional con los percentiles 60 y 75 en espiración (**Tabla 69**).

Las alteraciones mencionadas de la mecánica ventilatoria identificadas en pacientes con EPOC tienen una repercusión sobre el intercambio gaseoso, que se evidencian por un incremento del equivalente ventilatorio de dióxido de carbono. Este hallazgo representa que los enfermos tienen que ventilar en exceso para conseguir eliminar CO<sub>2</sub>. También en nuestros pacientes comprobamos la existencia de una relación entre la atenuación pulmonar y este parámetro. En concreto, el volumen de baja atenuación, el subrango de -1000 a -951 UH y el percentil 15 en inspiración mantienen una relación directamente proporcional con el equivalente ventilatorio de CO<sub>2</sub>, reflejando que cuanto más baja es la atenuación pulmonar, mayor es la alteración del intercambio gaseoso de los enfermos con EPOC.

- Atenuación pulmonar y limitación cardiovascular al ejercicio

La destrucción del parénquima pulmonar que sufren muchos pacientes con EPOC, identificada por la TC mediante la modificación de la atenuación pulmonar, también parece tener un efecto sobre la vascularización pulmonar. Matsuoka et al<sup>188</sup> apreciaron la existencia de una relación inversa entre el área transversal de los pequeños vasos pulmonares y la extensión del enfisema. Por ello, se ha sugerido que la pérdida de vascularización pulmonar puede llevar a un incremento de la resistencia vascular y a una disminución de la distensibilidad vascular pulmonar, incluso en pacientes con enfisema leve<sup>189</sup>. Estas alteraciones pueden originar un incremento de la carga del ventrículo derecho<sup>189</sup>, lo que disminuiría la capacidad de llenado del corazón izquierdo<sup>190</sup>, comprometiendo el aporte de oxígeno a los músculos y, en último término, disminuyendo la capacidad de ejercicio.

Pero, además de la repercusión sobre la vascularización pulmonar, un incremento del volumen intratorácico originado por la destrucción del parénquima pulmonar también podría suponer un compromiso mecánico para la función del ventrículo izquierdo y, por tanto, disminuir su capacidad para aumentar el volumen sistólico en respuesta a la mayor demanda de gasto cardiaco originada por el ejercicio. El pulso de oxígeno pico permite valorar este aspecto de la respuesta cardiovascular al ejercicio, puesto que representa la capacidad de eyección del ventrículo izquierdo durante el ejercicio.

Consideramos muy interesante que el pulso de oxígeno pico de nuestros pacientes con EPOC mantiene una relación inversamente proporcional con el *bulla index* y también se relaciona con el volumen de baja atenuación y el subrango de -1000 a -951 UH en inspiración, así como la atenuación pulmonar media, el volumen de baja atenuación, el subrango de -1000 a -950 UH y el percentil 15 en espiración (**Tablas 72,73**). Estos hallazgos resultan particularmente novedosos y reflejan que, en los pacientes con EPOC,

una menor atenuación del parénquima pulmonar también compromete la capacidad de eyección del ventrículo izquierdo durante el ejercicio.

En nuestro conocimiento, no existe información previa sobre la relación entre la atenuación pulmonar y la respuesta cardiovascular al ejercicio en los pacientes con EPOC. No obstante, algunos hallazgos referidos a determinaciones ecocardiográficas realizadas en reposo resultan concordantes con nuestra observación. En una amplia muestra poblacional, Barr et al<sup>190</sup> demostraron que el incremento de los vóxeles con una densidad menor de -910 UH se asociaba a un incremento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, del volumen sistólico y del gasto cardiaco, reforzándose esta relación en fumadores activos o exfumadores. En la misma línea, Grau et al<sup>191</sup> también comprobaron que el incremento de las áreas de enfisema pulmonar parecía asociarse a alteraciones en la función del ventrículo derecho en reposo.

Por tanto, comprobamos que las medidas de atenuación del parénquima pulmonar se relacionan tanto con la tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC, como con sus dos principales determinantes, las limitaciones respiratorias y las cardiovasculares.

## **VI. CONCLUSIONES**



1. Para la diferenciación entre pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y sujetos sanos, se recomienda la utilización del porcentaje de bullas de clase 1 y de la diferencia inspiratoria-espíratória en el porcentaje de volumen pulmonar con una atenuación entre -950 y -901 UH.
2. El porcentaje de volumen pulmonar con un subrango de atenuación entre -1000 y -951 UH en espiración se relaciona de forma independiente con la gravedad de la EPOC establecida mediante el grado de limitación al flujo aéreo. De todos los parámetros aportados por la TC volumétrica, resulta el mejor discriminante entre pacientes con enfermedad moderada frente a grave o muy grave.
3. En pacientes con EPOC, las variables de atenuación pulmonar que muestran una mayor diferencia entre los grupos de riesgo GOLD son el volumen de baja atenuación en espiración y el valor del percentil 15 en espiración.
4. A su vez, la gravedad de la EPOC evaluada mediante la puntuación de la escala multidimensional BODE se relaciona de forma independiente e inversamente proporcional con la atenuación del percentil 75 en espiración. De tal forma, que cuanto menor es el valor de atenuación del 75% del volumen pulmonar, mayor es la gravedad de la enfermedad según la escala BODE.
5. Todos estos hallazgos ponen de evidencia la necesidad de utilizar volúmenes de TC en espiración para valorar más adecuadamente la gravedad de la EPOC.
6. La disnea que habitualmente experimentan los pacientes con EPOC se relaciona de forma directamente proporcional con el porcentaje de bullas de clases 1 y 2,

con el volumen de baja atenuación en inspiración y con el porcentaje de volumen con un valor de atenuación entre -950 y -901 UH en espiración, mientras que lo hace de forma inversamente proporcional con todos los percentiles en espiración. Todos estos hallazgos ponen de manifiesto que a menor atenuación pulmonar, mayor intensidad de la disnea.

7. El número de hospitalizaciones por exacerbación grave de EPOC en el año previo también se relaciona con la atenuación pulmonar, identificándose como determinantes independientes el porcentaje de volumen con una atenuación entre -950 y -901 UH en espiración, así como con las diferencias inspiratoria-espiratoria de la densidad pulmonar media y del volumen de baja atenuación.
8. De los distintos parámetros radiológicos evaluados, el índice de bullas o *bulla index* resulta el mejor discriminante entre los fenotipos enfisema y bronquitis crónica no exacerbadores. Una puntuación igual o superior a 2, indica fenotipo enfisematoso con una sensibilidad del 80,8% y una especificidad del 75%.
9. Se verifica la existencia de una relación entre la atenuación del parénquima pulmonar y la repercusión funcional de la EPOC, identificando las variables de atenuación que mejor se relacionan con cada parámetro funcional. Así la capacidad residual funcional se relaciona de forma independiente con el volumen pulmonar total en espiración y la densidad pulmonar media en inspiración, la capacidad de difusión con el percentil 15 en espiración y el índice de bullas, la presión arterial de oxígeno con el volumen de baja atenuación en inspiración, la fuerza de los músculos inspiratorios con el percentil 90 en espiración y la fuerza de miembros superiores con el volumen pulmonar total en inspiración.



10. Pese al carácter multidimensional de la tolerancia al ejercicio, en los pacientes con EPOC se comprueba la existencia de una relación entre las medidas de atenuación pulmonar y la capacidad de ejercicio, evaluada tanto mediante la distancia caminada durante seis minutos como por el consumo de oxígeno pico. Además, se demuestra que la disminución de la atenuación pulmonar se relaciona con dos determinantes esenciales de la tolerancia al ejercicio, aumentando la intensidad de la hiperinsuflación dinámica y disminuyendo la capacidad de eyección del ventrículo izquierdo durante el ejercicio.
11. Por todo lo anterior, se confirma que la tomografía computarizada volumétrica proporciona información relacionada con diversos aspectos clínicos y funcionales de los pacientes con EPOC. Nuestros hallazgos destacan la conveniencia de realizar volúmenes tanto en inspiración como en espiración, y seleccionar en cada caso la variable de atenuación más idónea para el objetivo que se pretenda evaluar.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**



1. Miravittles M, Soler-cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Antonio J, et al. Spanish Guideline for COPD ( GesEPOC ). Update 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50(Suppl 1):1–16.
2. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2000;343(4):269–80.
3. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2004;364(9435):709–21.
4. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(2):154–60.
5. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(1):109–15.
6. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2004;350(10):1005–12.
7. Dijk WD van, Bemt L van den, Haak-Rongen S van den, Bischoff E, Weel C van, Veen JCCM in 't, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. Respir Res. 2011;12:151.
8. Garcia-Rio F, Soriano JB, Miravittles M, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Frequency of multi-dimensional COPD indices and relation with disease activity markers. COPD. 2013;10(4):436–43.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2015; Inc; Dis.
10. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009;64(10):863–8.
11. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2197–223.
12. Lopez a D, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell a L, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J. 2006;27(2):397–412.
13. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med. 2005;142(4):233–9.
14. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(3):333–9.
15. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch Chest Dis. 1997;52(1):43–7.
16. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Roig JS. Causas de mortalidad en la EPOC. Arch

Bronconeumol. 2009;45(Supl.4):8–13.

17. Vilkinan S, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. *Respiration*. 1997;64(4):281–4.
18. Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival experience of the population needing hospital treatment for asthma or COPD at age 50-54 years. *Respir Med*. 1998;92(3):568–72.
19. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58(2):100–5.
20. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514–9.
21. Verma S, Li S-H, Badiwala M V, Weisel RD, Fedak PWM, Li R-K, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105(16):1890–6.
22. Verma S, Yeh ETH. C-reactive protein and atherothrombosis--beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(5):R1253–6.
23. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574–80.
24. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):591–7.
25. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1395–9.
26. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1351–7.
27. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770–7.
28. Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest*. 2005; 128(5 Suppl 2):592S–7S.
29. MacIntyre NR. Muscle dysfunction associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2006;51(8):840–52.
30. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598–604.

31. Soler-Cataluña JJ, Rodriguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7(4):276–84.
32. Tashkin DP. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease--a distinct phenotype? *N Engl J Med* 2010; 363: 1183–4.
33. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64(8):728–35.
34. Boulet L-P, Lemièrre C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and Asthma \* Clinical and Radiologic Features , Lung Function , and Airway Inflammation. *Chest*. 2006;129(3):661–8.
35. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;(85):762–8.
36. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J*. 1995;8(8):1333–8.
37. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Talamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):28–36.
38. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM a, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400–7.
39. Hansell DM, Bankier AA, Mcloud TC, Mu NL, Remy J. Fleischner Society : Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246(3):697–722.
40. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical Phenotypes of COPD : Identification , Definition and Implications for Guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):86–98.
41. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):129–36.
42. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott M, Buzatu L, et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645–53.
43. Mead J, Turner JM, Macklem P, Little B. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory between flow. *J Appl Physiol*. 1967;22(1):95–108.
44. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31(4):869–73.
45. Takahashi M, Otani H. Imaging of pulmonary emphysema : A pictorial review. *Int J COPD*. 2008;3(2):193–204.
46. Gevenois PA, Yernault JC. Can computed tomography quantify pulmonary emphysema? *Eur Respir J*. 1995;8:843–8.

47. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TML, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):353–9.
48. Orlandi I, Chiara M, Camiciottoli G, Bartolucci M, Pistolesi M, Villari N, et al. Disease: Thin-Section CT Measurement of Airway Wall Thickness and Lung. *Radiology*. 2005;(234):604–10.
49. Galb  n CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai K a, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012; 18(11):1711–5.
50. Rubin GD, Napel S, Leung AN. Volumetric analysis of volumetric data: achieving a paradigm shift. *Radiology* 1996;200(2):312–7.
51. Kuhnigk J-M, Dicken V, Zidowitz S, Bornemann L, Kuemmerlen B, Krass S, et al. New Tools for Computer Assistance in Thoracic CT. Part 1. Functional Analysis of Lungs, Lung Lobes, and Bronchopulmonary Segments. *RadioGraphics*. 2005;25(2):525–36.
52. Lamb D, McLean A, Gilleooly M, Warren PM, Gould G a, MacNee W. Relation between distal airspace size, bronchiolar attachments, and lung function. *Thorax*. 1993;48(10):1012–7.
53. Bankier AA, Maertelaer V De, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary Emphysema: Subjective Visual Grading versus Objective Quantification with Macroscopic Morphometry and and thin-section CT densitometry. *Radiology*. 1999;211(3):851–8.
54. Hayhurst MD, Flenley DC, Mclean A, Wightman AJA, Macnee W, Wright D, et al. DIAGNOSIS OF PULMONARY EMPHYSEMA BY COMPUTERISED TOMOGRAPHY. *Lancet*. 1984;324(8398):320–2.
55. M  ller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*. 1988;94(4):782–7.
56. Gould GA, MacNee W, McLean A, Warren PM, Redpath A, Best JJK, et al. CT Measurements of Lung Density in Life Can Quantitate Distal Airspace Enlargement—An Essential Defining Feature of Human Emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(2):380–92.
57. Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, D'yachkova Y, Par   PD, Sciruba FC, et al. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):851–6.
58. Kinsella M, M  ller NL, Abboud RT, Morrison NJ, DyBuncio A. QUantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest*. 1990;97(2):315–21.
59. Madani A, Zanen J, Maertelaer V de, Gevenois PA. Pulmonary Emphysema: Objective Quantification at Multi-Detector Row CT—Comparison with Macroscopic and Microscopic Morphometry. *Radiology*. 2006;238(3):1036–43.
60. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):653–7.



61. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(3):762–9.
62. Heussel CP, Herth FJF, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol.* 2009;19(10):2391–402.
63. Dirksen A. Monitoring the progress of emphysema by repeat computed tomography scans with focus on noise reduction. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(9):925–8.
64. Morgan MD. Detection and quantification of pulmonary emphysema by computed tomography: a window of opportunity. *Thorax.* 1992 1;47(12):1001–4.
65. Stolk J, Dirksen A, van der Lugt AA, Hutsebaut J, Mathieu J, de Ree J, et al. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest Radiol.* 2001;36(11):648–51.
66. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of Emphysema with Three-dimensional CT Densitometry: Comparison with Two-dimensional Analysis, Visual Emphysema Scores, and Pulmonary Function Test Results. *Radiology.* 1999;211(2):541–7.
67. Bankier AA, Madani A, Gevenois PA. CT quantification of pulmonary emphysema: assessment of lung structure and function. *Crit Rev Comput Tomogr.* 2002;43(6):399–417.
68. Gelb AF, Hogg JC, Müller NL, Schein MJ, Kuei J, Tashkin DP, et al. Contribution of emphysema and small airways in COPD. *Chest.* 1996;109(2):353–9.
69. Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, Gossman GL, Nelson KJ, Daughton D, et al. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology.* 1992;183(2):457–63.
70. Nakano Y, Sakai H, Muro S, Hirai T, Oku Y, Nishimura K, et al. Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and contribution to lung function. *Thorax.* 1999;54(5):384–9.
71. Mishima M, Hirai T, Itoh H, Nakano Y, Sakai H, Muro S, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96(16):8829–34.
72. Leader JK, Zheng B, Rogers RM, Sciurba FC, Perez A, Chapman BE, et al. Automated lung segmentation in X-ray computed tomography: development and evaluation of a heuristic threshold-based scheme. *Acad Radiol.* 2003;10(11):1224–36.
73. Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R. Paired Inspiratory / Expiratory Volumetric Thin-Slice CT Scan for Emphysema Analysis \* Comparison of Different Quantitative Evaluations. *Chest.* 2005;128:3212–20.
74. Stern E, Frank M. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema:

- diagnosis, quantification and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;(162):791–8.
75. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the Small Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration.* 2012;84(2):89–97.
  76. James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J.* 2007, 30 (1) 134-155.
  77. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, et al. The Prediction of Small Airway Dimensions Using Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):142–6.
  78. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 Pt 1):1102–8.
  79. Seneterre E, Paganin F, Bruel JM, Michel FB, Bousquet J. Measurement of the internal size of bronchi using high resolution computed tomography (HRCT). *Eur Respir J.* 1994;7(3):596–600.
  80. McNitt-Gray MF, Goldin JG, Johnson TD, Tashkin DP, Aberle DR. Development and testing of image-processing methods for the quantitative assessment of airway hyperresponsiveness from high-resolution CT images. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21(6):939–47.
  81. KING GG, MÜLLER NL, WHITTALL KP, XIANG Q-S, PARÉ PD. An Analysis Algorithm for Measuring Airway Lumen and Wall Areas from High-Resolution Computed Tomographic Data. *Am J Respir Crit Care Med.* American Thoracic Society - *AJRCCM*; 2000;161(2):574–80.
  82. Nakano Y, Whittall KP, Kalloger SE, Coxson HO, Flint J, Pare PD, et al. Development and validation of human airway analysis algorithm using multidetector row CT. *Proc. SPIE 4683, Medical Imaging 2002.* 460–9.
  83. Reinhardt JM, D'Souza ND, Hoffman EA. Accurate measurement of intrathoracic airways. *IEEE Trans Med Imaging.* 1997;16(6):820–7.
  84. Ferretti GR, Bricault I, Coulomb M. Virtual tools for imaging of the thorax. *Eur Respir J.* 2001;18(2):381–92.
  85. Aykac D, Hoffman EA, McLennan G, Reinhardt JM. Segmentation and analysis of the human airway tree from three-dimensional X-ray CT images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2003;22(8):940–50.
  86. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Sakai H, Takemura M, et al. Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma. *Am J Med.* 2004;116(11):725–31.
  87. Coxson HO, Rogers RM. Quantitative computed tomography of chronic obstructive pulmonary disease. *Acad Radiol.* 2005;12(11):1457–63.
  88. Lamers RJ, Thelissen GR, Kessels AG, Wouters EF, van Engelshoven JM. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation with spirometrically controlled CT lung densitometry. *Radiology.* 1994;193(1):109–13.
  89. Lucidarme O, Cache E, Cluzel P, Mourey-gerosa I, Howarth N, Grenier P, et al.

- Expiratory CT scans for chronic airway disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(2):301–7.
90. Eda S, Kubo K, Fujimoto K, Matsuzawa Y, Sekiguchi M, Sakai F. The relations between expiratory chest CT using helical CT and pulmonary function tests in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1290–4.
  91. Kubo K, Eda S, Yamamoto H, Fujimoto K, Matsuzawa Y, Maruyama Y, et al. Expiratory and inspiratory chest computed tomography and pulmonary function tests in cigarette smokers. *Eur Respir J.* 1999;13(2):252–6.
  92. Murphy K, Pluim JPW, van Rikxoort EM, de Jong PA, de Hoop B, Gietema HA, et al. Toward automatic regional analysis of pulmonary function using inspiration and expiration thoracic CT. *Med Phys.* 2012;39(3):1650–62.
  93. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, et al. Relationships Between Airflow Obstruction and Quantitative CT Measurements of Emphysema, Air Trapping, and Airways in Subjects With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Roentgenol.* 2013;201(3):W460–70.
  94. Mets OM, Buckens CFM, Zanen P, Isgum I, van Ginneken B, Prokop M, et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. *JAMA.* 2011;306(16):1775–81.
  95. Brillet P-Y, Fetita CI, Saragaglia A, Brun A-L, Beigelman-Aubry C, Prêteux F, et al. Investigation of airways using MDCT for visual and quantitative assessment in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(1):97–107.
  96. De Backer LA, Vos WG, Salgado R, De Backer JW, Devolder A, Verhulst SL, et al. Functional imaging using computer methods to compare the effect of salbutamol and ipratropium bromide in patient-specific airway models of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:637–46.
  97. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J.* 2005;26(1):1–2.
  98. Torres I, Allona M, Martínez M, Lores V, Rojo B, García-Río F. Diferencias en función de la gravedad de la atenuación pulmonar en varones con EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(02):56–63.
  99. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
  100. Cotes JE, Chinn DJ. MRC questionnaire (MRCQ) on respiratory symptoms. *Occup Med (Chic Ill).* 2007;57(5):388.
  101. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321–7.
  102. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. 2009;34(3):648–54.
  103. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381–95.

104. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hickson D, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;2(6).
105. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932–46.
106. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(09):388–401.
107. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5–40.
108. Cotes JE, Chinn DJ, Miller M. Lung function: physiology, measurement and application in medicine. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publishing Ltd. 2009.
109. Casan P, Mayos M, Galdiz J, Giner J, Fiz JA, Montserrat JM, et al. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol*. 1990;26:223–8.
110. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax*. 1984;39(7):535–8.
111. Rodríguez-Roisín R, García-Navarro AA, Peña VS. Gasometría arterial. Normativa SEPAR 1987.
112. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7.
113. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211–77.
114. Roca Torrent J, Burgos Rincón F, Casan Clará P, Ortega Ruiz F, Puente-Maestu L, Solivellas L, et al. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(1):247–68.
115. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999;116(2):488–503.
116. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(7 Suppl):S647–55.
117. Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6376):1489–93.
118. Sakai N, Mishima M, Nishimura K, Itoh H, Kuno K. An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest*. 1994;106(5):1319–25.
119. Gietema HA, Schilham AM, Van Ginneken B, Van Klaveren RJ, Willem J, Lammers J, et al. Monitoring of Smoking-induced Emphysema with CT in a Lung Cancer Screening Setting: Detection of Real Increase in Extent of Emphysema. *Radiology*. 2007;244(3):890–7.

120. Sieren JP, Newell JD, Judy PF, Lynch D a., Chan KS, Guo J, et al. Reference standard and statistical model for intersite and temporal comparisons of CT attenuation in a multicenter quantitative lung study. *Med Phys.* 2012; 39(9): 5757–5767.
121. Okazawa M, Muller N, McNamara AE, Child S, Verburgt L, Pare PD. Human airway narrowing measured using high resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1557–62.
122. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology.* 2011;261(1):274–82.
123. Kim V, Desai P, Newell JD, Make BJ, Washko GR, Silverman EK, et al. Airway wall thickness is increased in COPD patients with bronchodilator responsiveness. *Respir Res.* 2014;15:84.
124. Kim WJ, Silverman EK, Hoffman E, Criner GJ, Mosenifar Z, Scirba FC, et al. CT metrics of airway disease and emphysema in severe COPD. *Chest.* 2009;136(2):396–404.
125. Hans-Ulrich, Kauczor ClausPeter H, Mildnerberge P, Berthold F, Regine K, Thelen M. Assessment of LungVolumes Using Helical CT at Inspiration and Expiration : Comparisonwith PulmonaryFunctionTests. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:1091–5.
126. Garfield JL, Marchetti N, Gaughan JP, Steiner RM, Criner GJ. Total lung capacity by plethysmography and high-resolution computed tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:119–26.
127. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley R a. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2006;61(6):485–90.
128. Barr RG, Berkowitz E a, Bigazzi F, Bode F, Bon J, Bowler RP, et al. A combined pulmonary-radiology workshop for visual evaluation of COPD: study design, chest CT findings and concordance with quantitative evaluation. *COPD.* 2012;9(2):151–9.
129. Unscear (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION. UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. 2010.
130. OMS. OMS | Radiaciones ionizantes: efectos en la salud y medidas de protección 2014.
131. Sociedad Española de Protección Radiológica. Manual General de Protección Radiológica. 2002.
132. Willis CE, Slovis TL. The ALARA Concept in Pediatric CR and DR: Dose Reduction in Pediatric Radiographic Exams—a White Paper Conference Executive Summary. *Radiology* 2005;234(2):343–4.
133. Mathews JD, Forsythe A V, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013;346.

134. Tsushima Y, Taketomi-Takahashi A, Takei H, Otake H, Endo K. Radiation exposure from CT examinations in Japan. *BMC Med Imaging* 2010;10:24.
135. Shrimpton P, Hillier M, Lewis M, Dunn M. Doses from Computed Tomography (CT) Examinations in the UK – 2003 Review. *Natl Radiol Prot Board* 2005;57(March):1–107.
136. McCollough C, Leng S, Yu L, Cody DD, Boone JM, McNitt-Gray MF. Radiology: CT Dose Index and Patient Dose: They Are Not the Same Thing. *Radiology* 2011;259(2):311–6.
137. European Commission. European Guidelines on Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Images on Quality Criteria for diagnostic radiographic images. Publication EUR 16260 EN Brussels, Belgium: European Commission, 1996
138. Baeza M, Calzado a, Morán P, Morán LM, Rodríguez R. Estimación de las dosis de tomografía computarizada en cinco centros para indicaciones frecuentes en cinco áreas anatómicas. *Rev Física Médica* 2003;4(1):7–17.
139. Gierada DS, Yusen RD, Pilgram TK, Crouch L, Slone RM, Bae KT, et al. Thoracic Imaging Repeatability of Quantitative CT Indexes of Emphysema in Patients Evaluated for Lung Volume Reduction Surgery. *Radiology* 2000;(220):448–54.
140. Kauczor H-U. MRI of the Lung. *Medical radiology*. Springer 2009. 503-504 p.
141. Viallon M, Cofer GP, Suddarth SA, Moller HE, Chen XJ, Chawla MS, et al. Functional MR microscopy of the lung using hyperpolarized <sup>3</sup>He. *Magn Reson Med*. 1999;41(4):787–92.
142. Jadvar H, Parker J. *Clinical PET and PET/CT*. Springer 2005.
143. Subramanian DR, Jenkins L, Edgar R, Quraishi N, Stockley RA, Parr DG. Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in emphysema by quantitative positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1125–32.
144. Chae EJ, Seo JB, Goo HW, Kim N, Song K-S, Lee S Do, et al. Xenon ventilation CT with a dual-energy technique of dual-source CT: initial experience. *Radiology* 2008;248(2):615–24.
145. Park E-A, Goo JM, Park SJ, Lee HJ, Lee CH, Park CM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: quantitative and visual ventilation pattern analysis at xenon ventilation CT performed by using a dual-energy technique. *Radiology* 2010;256(3):985–97.
146. Blechschmidt R a., Werthschützky R, Lörcher U. Automated CT image evaluation of the lung: A morphology-based concept. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(5):434–42.
147. Arakawa A, Yamashita Y, Nakayama Y, Kadota M, Korogi H, Kawano O, et al. Assessment of lung volumes in pulmonary emphysema using multidetector helical CT: comparison with pulmonary function tests. *Comput Med Imaging Graph*. 2001;25(5):399–404.
148. Gevenois PA, Scillia P, Michils A, Vuyst P De. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. *Am J Roentgenol*. 1996;167(5):1169–72.

149. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Pillai SG, Sharma S, Eide GE, et al. Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. *Eur Respir J*. 2009;34(4):858–65.
150. Martinez FJ, Curtis JL, Sciurba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex Differences in Severe Pulmonary Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*; 2007;176(3):243–52.
151. Gulsvik A, Tosteson T, Bakke P, Humerfelt S, Weiss ST, Speizer FE. Expiratory and inspiratory forced vital capacity and one-second forced volume in asymptomatic never-smokers in Norway. *Clin Physiol*. 2001;21(6):648–60.
152. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1309–14.
153. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1145–54.
154. Gilleooly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax*. 1993;48(1):39–43.
155. Smit HJM, Golding RP, Schramel FMNH, Devillé WL, Manoliu R a, Postmus PE. Lung attenuation measurements in healthy young adults. *Respiration*. 2003;70(2):143–8.
156. Busacker A, Newell JDJ, Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest*. 2009;135(1):48–56.
157. Newman KB, Lynch DA, Newman LS, Ellegood D, Newell JDJ. Quantitative computed tomography detects air trapping due to asthma. *Chest*. 1994;106(1):105–9.
158. Van Tho N, Ogawa E, Trang LTH, Ryujin Y, Kanda R, Nakagawa H, et al. A Mixed Phenotype of Airway Wall Thickening and Emphysema Is Associated with Dyspnea and Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7):988–96.
159. Vestbo J, Hurd S, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–65.
160. Casanova Macario C, Tajés De Torres JP, Córdoba Lanus E. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿qué hay más allá del índice BODE? *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 5):35–9.
161. Han MK, Bartholmai B, Liu LX, Murray S, Curtis JL, Sciurba FC, et al. Clinical significance of radiologic characterizations in COPD. *COPD* 2009;6(6):459–67.
162. Martinez CH, Chen Y-H, Westgate PM, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67(5):399–406.
163. Godoy BMCB, Naidich DP. Case 6: Lung Parenchyma Analysis Software with Automated Three-Dimensional Quantification of Emphysema. *SOMATON sessions*

2008;(11):2007–8.

164. Behrendt BFF, Günther RW, Das M, Kraus T. Case 8 Quantitative Measurement of Emphysema Using the Automated Lung Parenchyma Analysis Software of syngo InSpace4D. *SOMATON sessions* 2007;(11):36–7.
165. Matsuoka S, Yamashiro T, Washko GR, Kurihara Y, Nakajima Y, Hatabu H. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiographics* 2010;30(1):55–66.
166. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor H-U, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192–205.
167. Van Tho N, Wada H, Ogawa E, Nakano Y. Recent findings in chronic obstructive pulmonary disease by using quantitative computed tomography. *Respir Investig*. 2012;50(3):78–87.
168. Gevenois PA, De Vuyst P, Sy M, Scillia P, Chaminade L, de Maertelaer V, et al. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology*. 1996;199(3):825–9.
169. García Río F, Lores V, Rojo B. Evaluación funcional respiratoria (obstrucción y atrapamiento). *Arch Bronconeumol*. 2007;43:8–14.
170. Yamashiro T, Matsuoka S, Bartholmai BJ, San Jose Estepar R, Ross JC, Diaz A, et al. Collapsibility of lung volume by paired inspiratory and expiratory CT scans: correlations with lung function and mean lung density. *Acad Radiol*. 2010;17(4):489–95.
171. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, Smith C, Kelly JL, Ward SP, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(3):616–25.
172. Stolk J, Versteegh MIM, Montenij LJ, Bakker ME, Grebski E, Tutic M, et al. Densitometry for assessment of effect of lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1138–43.
173. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of Emphysema Distribution in  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency Influences Lung Function Impairment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1172–8.
174. Gu S, Leader J, Zheng B, Chen Q, Sciurba F, Kminski N, et al. Direct assessment of lung function in COPD using CT densitometric measures. *Physiol Meas*. 2014;35(5):833–45.
175. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*. 1991;4(2):141–6.
176. Lee YK, Oh Y-M, Lee J-H, Kim EK, Lee JH, Kim N, et al. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography. *Lung*. 2008;186(3):157–65.
177. Diaz AA, Bartholmai B, San Jose Estepar R, Ross J, Matsuoka S, Yamashiro T, et al. Relationship of emphysema and airway disease assessed by CT to exercise capacity in COPD. *Respir Med*. 2010;104(8):1145–51.



178. Taguchi O, Gabazza EC, Yoshida M, Yasui H, Kobayashi T, Yuda H, et al. CT scores of emphysema and oxygen desaturation during low-grade exercise in patients with emphysema. *Acta Radiol.* 2000;41(2):196–7.
179. Mair G, Miller JJ, McAllister D, Maclay J, Connell M, Murchison JT, et al. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *Eur Respir J.* 2009;33(3):536–42.
180. Rambod M, Porszasz J, Make BJ, Crapo JD, Casaburi R. Six-minute walk distance predictors, including CT scan measures, in the COPDGene cohort. *Chest.* 2012;141(4):867–75.
181. Diaz AA, Morales A, Diaz JC, Ramos C, Klaassen J, Saldias F, et al. CT and physiologic determinants of dyspnea and exercise capacity during the six-minute walk test in mild COPD. *Respir Med.* 2013;107(4):570–9.
182. Yamasawa W, Tasaka S, Betsuyaku T, Yamaguchi K. Correlation of a decline in aerobic capacity with development of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *PLoS One.* 2015;10(4): e0125053.
183. Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med.* 2000;343(9):632–41.
184. Butler C. Diaphragmatic changes in emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114(1):155–9.
185. Lando Y, Boisselle PM, Shade D, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm length in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):796–805.
186. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, Lopez-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(6):506–12.
187. Garcia-Rio F, Romero D, Lores V, Casitas R, Hernanz A, Galera R, et al. Dynamic hyperinflation, arterial blood oxygen, and airway oxidative stress in stable patients with COPD. *Chest.* 2011;140(4):961–9.
188. Matsuoka S, Washko GR, Dransfield MT, Yamashiro T, Estepar RSJ, Diaz A, et al. Quantitative CT Measurement of Cross-sectional Area of Small Pulmonary Vessel in COPD: Correlations with Emphysema and Airflow Limitation. *Acad Radiol.* 2010;17(1):93–9.
189. Vonk-Noordegraaf A. The shrinking heart in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 362(3):217–27.
190. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *N Engl J Med* 2010;362(3):217–27.
191. Grau M, Barr RG, Lima JA, Hoffman EA, Bluemke DA, Carr JJ, et al. Percent emphysema and right ventricular structure and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Lung and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle Studies. *Chest* 2013;144(1):136–44.



## **VIII. ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS**



3D= tres dimensiones

ADO= índice que combina edad, disnea y obstrucción al flujo aéreo

ALARA= "*as low as reasonably achievable*", "tan bajo como sea razonablemente posible"

AT= umbral anaeróbico

ATS= *American Thoracic Society*

B= coeficiente de regresión

Bd= broncodilatador

BI= *bullae index*

BMI= índice de masa corporal

BODE= índice multidimensional que combina obstrucción al flujo aéreo, índice de masa corporal, disnea y capacidad de ejercicio

BR= reserva ventilatoria

BTPS= *Body Temperature Pressure Saturated water vapor* (expresión de un volumen gaseoso en el cual se considera que la temperatura es la del cuerpo (37°C), que la presión es de 760 mm Hg y que está saturado por el vapor de agua)

CAT= cuestionario *COPD Assessment Test*

CECA'89= cuestionario de síntomas respiratorios de la Comunidad Europea del Carbón y del Acero, 1989

CO= monóxido de carbono

CO<sub>2</sub>= dióxido de carbono

COHb= carboxihemoglobina

COPD= *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

CTDI= índice de dosis de la TC

CVRS= calidad de vida relacionada con la salud

DE= desviación estándar

DLCO/VA= cociente capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono/volumen alveolar

DLCO= capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono

DLP (*Dose Length Product*)= producto de la dosis por longitud

EELV= volumen pulmonar tele-espiratorio

EILV= volumen pulmonar tele-inspiratorio

EPID= enfermedades pulmonares intersticiales difusas

EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EqCO<sub>2</sub>= equivalente ventilatorio de dióxido de carbono

EqO<sub>2</sub>= equivalente ventilatorio de oxígeno

ERS= *European Respiratory Society*

ERV= volumen de reserva espiratoria

ET= error típico

f= frecuencia respiratoria

FDG= fluorodeoxiglucosa

FECO<sub>2</sub>= fracción espiratoria de dióxido de carbono

FEF<sub>25-75%</sub>= flujo espiratorio forzado entre el 25%-75% de la capacidad vital forzada

FEO<sub>2</sub>= fracción espiratoria de oxígeno

FEV<sub>1</sub>= volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FFMI= índice de masa corporal libre de grasa o índice de masa magra

FRC= capacidad residual funcional

FVC= capacidad vital forzada

FWHM= anchura total a mitad del máximo ("*Full Width at Half Maximum*")

GesEPOC= Guía española de la EPOC

GOLD= *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

Gy= gray

HAV= volumen de alta atenuación

Hb= hemoglobina

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>= bicarbonato

He= helio

HR *slope*= pendiente de respuesta cardiovascular al ejercicio

HR= frecuencia cardíaca

HRR= reserva cardiaca

IC= capacidad inspiratoria

IECA= inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina

IMC= índice de masa corporal

Insp= inspiración

iPAQ= cuestionario internacional de actividad física cotidiana

KCO= constante de difusión de monóxido de carbono

kHz= kilohertzio

kV= kilovoltio

LAA= "*low attenuation area*"

LABA= agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga

LAMA= antagonistas muscarínicos de acción larga

LAV= volumen de baja atenuación

mA= miliamperio

mAs= miliamperio/segundo

METs= unidad de medida del índice metabólico

MLD= densidad pulmonar media

mMRC= escala modificada del *Medical Research Council*



mSv= milisievert

OCD= oxigenoterapia domiciliaria

PA= presión arterial

PaCO<sub>2</sub>= presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial

PaO<sub>2</sub>=presión parcial de oxígeno en sangre arterial

PET= Tomografía por emisión de positrones

P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>= presión *end-tidal* de dióxido de carbono

PI<sub>max</sub>= presión inspiratoria máxima

pred= predicho

r= coeficiente de correlación de Pearson

RER= cociente de intercambio respiratorio

RM= resonancia magnética

RV/TLC= cociente volumen residual/capacidad pulmonar total

RV= volumen residual

S= subrango

S1= subrango 1 (de -1.000 a -951 UH)

S2= subrango 2 (de -950 a -901 UH)

S3= subrango 3 (de -900 a -851 UH)

S4= subrango 4 (de -850 a -801 UH)

SABA= agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta

SAMA= antagonistas muscarínicos de acción corta

SEPAR= Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SGRQ= Saint George's Respiratory Questionnaire

SPECT= tomografía computarizada por emisión de un único fotón

SpO<sub>2</sub>= saturación arterial de oxihemoglobina medida por pulsioximetría

SPSS= "*Statistical Package for the Social Sciences*"

STPD= *Standard Temperature Pressure Dry air*. Modo de expresión de un volumen gaseoso en el cual se considera que la temperatura y la presión son «estándar» (0° y presión indicada por el barómetro disminuida de 47 mm de Hg) y que el aire es seco

Sv= Sievert

TC= tomografía computarizada

TCAR= tomografía computarizada de alta resolución

TCMD= tomografía computarizada multidetector

TLC= capacidad pulmonar total

UH= unidades Hounsfield

V'E= ventilación minuto

V'O<sub>2</sub>= consumo de oxígeno

$\dot{V}O_2 \text{ slope}$ = eficacia energética

$V_D/V_T$ = relación espacio muerto/volumen corriente

VNI= ventilación no invasiva

VPT= volumen pulmonar total

$V_T$ = volumen corriente

VVM= máxima ventilación voluntaria

W= potencia o carga de trabajo

WA%= porcentaje correspondiente al área de la pared bronquial

Xe= xenón



## **IX. APÉNDICES**



## Apéndice I. Aprobación Comité de Ética de la Investigación Clínica



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid

### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General para que se realice el proyecto de investigación titulado **“MORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. ANÁLISIS DE FACTORES DETERMINANTES”**, código HULP: PI-513

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital Universitario La Paz por el Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 5 de febrero de 2007